

BLINCYTO®

Blinatumomab

Polvo liofilizado para solución para infusión intravenosa
35 mcg/vial

Venta bajo receta médica

1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Blinatumomab es una molécula biespecífica captadora de células T que se une a CD19 y CD3. Blinatumomab se produce en células ováricas de hámster chino. Consta de 504 aminoácidos y tiene un peso molecular aproximado de 54 kilodaltons.

Cada envase de BLINCYTO contiene 1 vial con polvo liofilizado con Blinatumomab y 1 vial de solución estabilizante IV.

BLINCYTO (blinatumomab) para inyección se suministra en un vial de dosis única como un polvo liofilizado de color blanco a blancuzco para uso intravenoso estéril y sin conservantes. Cada vial de dosis única de BLINCYTO contiene 35 mcg de blinatumomab, ácido cítrico monohidrato (3,35 mg), hidrocloreuro de lisina (23,23 mg), polisorbato 80 (0,64 mg), dihidrato de trehalosa (95,5 mg) e hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,0. Después de la reconstitución con 3 mL de Agua para inyección estéril sin conservantes, USP, la concentración resultante es de 12,5 µg/mL de blinatumomab.

La Solución estabilizante IV se suministra en un vial de dosis única como una solución incolora a color levemente amarillo, transparente, estéril y sin conservantes. Cada vial de dosis única de Solución estabilizante IV contiene ácido cítrico monohidrato (52,5 mg), hidrocloreuro de lisina (2283,8 mg), polisorbato 80 (10 mg), hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,0 y agua para inyección.

2. FORMA FARMACÉUTICA

Para inyección: 35 µg de polvo liofilizado de color blanco a blancuzco en un vial de dosis única para reconstitución.

3. DATOS CLÍNICOS

3.1 Indicaciones terapéuticas

LLA de precursores de células B con EMR positiva

BLINCYTO se indica para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B y CD19 positiva en primera o segunda remisión completa con una enfermedad mínima residual (EMR) mayor o igual que el 0,1% en adultos y niños.

Esta indicación se aprueba basada en la tasa de respuesta de EMR y en la supervivencia libre de recaída hematológica. La aprobación continua de esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos de confirmación.

LLA de precursores de células B recidivante o refractaria

BLINCYTO se indica para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B y CD19 positiva recidivante o refractaria en adultos y niños.

3.2 Posología y forma de administración

Tratamiento de la LLA de precursores de células B con EMR positiva

- Un curso de tratamiento consta de 1 ciclo de BLINCYTO para inducción, seguido de un máximo de 3 ciclos adicionales para consolidación.
- Un solo ciclo de tratamiento de inducción o de consolidación con BLINCYTO consta de 28 días de infusión intravenosa continua, seguidos de un intervalo de 14 días sin tratamiento (42 días en total).
- Ver Tabla 1 para la dosis recomendada según el peso del paciente y el cronograma. Los pacientes con un peso de 45 kg o más reciben una dosis fija. Para los pacientes con un peso inferior a 45 kg, la dosis se calcula utilizando el área de superficie corporal (ASC) del paciente.

Tabla 1. Dosis recomendada de BLINCYTO y cronograma para el tratamiento de la LLA de precursores de células B con EMR positiva

Ciclo	Pacientes con un peso de 45 kg o más (Dosis fija)	Pacientes con un peso inferior a 45 kg (Dosis basada en el ASC)
<u>Ciclo de inducción 1</u>		
Días 1 al 28	28 µg/día	15 µg/m ² /día (no exceder 28 µg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días sin tratamiento	Intervalo de 14 días sin tratamiento
<u>Ciclos de consolidación 2-4</u>		
Días 1 al 28	28 µg/día	15 µg/m ² /día (no exceder 28 µg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días sin tratamiento	Intervalo de 14 días sin tratamiento

- Se recomienda la hospitalización durante los primeros 3 días del primer ciclo y durante los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los siguientes inicios de ciclo y para los reinicios (p. ej., si el tratamiento se interrumpe durante 4 horas o más), se recomiendan la supervisión por parte de un profesional sanitario o la hospitalización.

- Para el tratamiento de la LLA de precursores de células B con EMR positiva, premedicar con prednisona o equivalente:
 - Para los pacientes adultos, premedicar con 100 mg de prednisona por vía intravenosa o equivalente (p. ej., 16 mg de dexametasona) 1 hora antes de la primera dosis de BLINCYTO en cada ciclo.
 - Para los pacientes pediátricos, premedicar con 5 mg/m² de dexametasona, hasta una dosis máxima de 20 mg, antes de la primera dosis de BLINCYTO en el primer ciclo y cuando se reinicie una infusión luego de una interrupción de 4 horas o más en el primer ciclo.
- Para la administración de BLINCYTO:
 - Ver sección 5.5 - *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones* para infusiones durante 24 horas o 48 horas.
 - Ver sección 5.5 - *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones* para infusiones durante 7 días con Cloruro de sodio al 0,9% bacteriostático inyectable, USP (con alcohol bencílico al 0,9%). Esta opción se encuentra disponible para pacientes con un peso de 22 kg o más. No se recomienda su uso en pacientes con un peso inferior a 22 kg.

Tratamiento de la LLA de precursores de células B recidivante o refractaria

- Un curso de tratamiento consta de un máximo de 2 ciclos de BLINCYTO para inducción, seguidos de 3 ciclos adicionales para consolidación y un máximo de 4 ciclos adicionales del tratamiento continuo.
- Un solo ciclo de tratamiento de inducción o de consolidación con BLINCYTO consta de 28 días de infusión intravenosa continua, seguidos de un intervalo de 14 días sin tratamiento (42 días en total).
- Un solo ciclo de tratamiento continuo con BLINCYTO consta de 28 días de infusión intravenosa continua, seguidos de un intervalo de 56 días sin tratamiento (84 días en total).
- Ver Tabla 2 para la dosis recomendada según el peso del paciente y el cronograma. Los pacientes con un peso de 45 kg o más reciben una dosis fija y, para los pacientes con un peso inferior a 45 kg, la dosis se calcula utilizando el ASC del paciente.

Tabla 2. Dosis recomendada de BLINCYTO y cronograma para el tratamiento de la LLA de precursores de células B recidivante o refractaria

Ciclo	Pacientes con un peso de 45 kg o más (Dosis fija)	Pacientes con un peso inferior a 45 kg (Dosis basada en el ASC)
<u>Ciclo de inducción 1</u>		
Días 1 al 7	9 µg/día	5 µg/m ² /día (no exceder 9 µg/día)
Días 8 al 28	28 µg/día	15 µg/m ² /día (no exceder 28 µg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días sin tratamiento	Intervalo de 14 días sin tratamiento
<u>Ciclo de inducción 2</u>		
Días 1 al 28	28 µg/día	15 µg/m ² /día (no exceder 28 µg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días sin tratamiento	Intervalo de 14 días sin tratamiento
<u>Ciclos de consolidación 3-5</u>		
Días 1 al 28	28 µg/día	15 µg/m ² /día (no exceder 28 µg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días sin tratamiento	Intervalo de 14 días sin tratamiento
<u>Ciclos de tratamiento continuo 6-9</u>		
Días 1 al 28	28 µg/día	15 µg/m ² /día (no exceder 28 µg/día)
Días 29 al 84	Intervalo de 56 días sin tratamiento	Intervalo de 56 días sin tratamiento

- Se recomienda la hospitalización durante los primeros 9 días del primer ciclo y durante los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los siguientes inicios de ciclo y para el reinicio (p. ej., si el tratamiento se interrumpe durante 4 horas o más), se recomiendan la supervisión por parte de un profesional sanitario o la hospitalización.
- Premedicar con dexametasona:
 - Para los pacientes adultos, premedicar con 20 mg de dexametasona 1 hora antes de la primera dosis de BLINCYTO de cada ciclo, antes de aumentar la dosis (como el Día 8 del Ciclo 1) y cuando se reinicie una infusión después de una interrupción de 4 horas o más.
 - Para los pacientes pediátricos, premedicar con 5 mg/m² de dexametasona, hasta una dosis máxima de 20 mg, antes de la primera dosis de BLINCYTO en el primer ciclo, antes de

aumentar la dosis (como el Día 8 del Ciclo 1) y cuando se reinicie una infusión luego de una interrupción de 4 horas o más en el primer ciclo.

- Para la administración de BLINCYTO:
 - Ver sección 5.5 - *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones* para infusiones durante 24 horas o 48 horas.
 - Ver sección 5.5 - *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones* para infusiones durante 7 días con Cloruro de sodio al 0,9% bacteriostático inyectable, USP (con alcohol bencílico al 0,9%). Esta opción se encuentra disponible para pacientes con un peso de 22 kg o más. No se recomienda su uso en pacientes con un peso inferior a 22 kg.

Modificaciones de la dosis para reacciones adversas

Si la interrupción después de una reacción adversa no dura más de 7 días, se debe continuar con el mismo ciclo hasta un total de 28 días de infusión, incluidos los días anteriores y posteriores a la interrupción en ese ciclo. Si una interrupción debida a una reacción adversa supera los 7 días, se debe iniciar un nuevo ciclo.

Tabla 3. Modificaciones de la dosis para reacciones adversas

Reacción adversa	Grado*	Pacientes con un peso de 45 kg o más	Pacientes con un peso inferior a 45 kg
Síndrome de liberación de citoquina (SLC)	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir BLINCYTO. • Administrar 8 mg de dexametasona cada 8 horas por vía intravenosa u oral durante un máximo de 3 días e ir disminuyendo la dosis durante 4 días. • Cuando el SLC se resuelva, reiniciar BLINCYTO a una dosis de 9 µg/día y aumentar la dosis a 28 µg/día después de 7 días, si la reacción adversa no reincide. 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir BLINCYTO. • Administrar 5 mg/m² de dexametasona (máximo 8 mg) cada 8 horas por vía intravenosa u oral durante un máximo de 3 días e ir disminuyendo la dosis durante 4 días. • Cuando el SLC se resuelva, reiniciar BLINCYTO a una dosis de 5 µg/m²/día y aumentar la dosis a 15 µg/m²/día después de 7 días, si la reacción adversa no reincide.
	Grado 4	Suspender BLINCYTO permanentemente. Administrar dexametasona según lo indicado para el SLC de Grado 3.	

Reacción adversa	Grado*	Pacientes con un peso de 45 kg o más	Pacientes con un peso inferior a 45 kg
Toxicidad neurológica	Convulsión	Suspender BLINCYTO permanentemente si se produce más de una convulsión.	
	Grado 3	Detener BLINCYTO hasta que no sea mayor de Grado 1 (leve) y durante al menos 3 días; después, reiniciar BLINCYTO a una dosis de 9 µg/día. Aumentar la dosis a 28 µg/día después de 7 días si la reacción adversa no vuelve a aparecer. Si la reacción adversa se produjo con la dosis de 9 µg/día, o si la reacción adversa tarda más de 7 días en resolverse, suspender BLINCYTO permanentemente.	Detener BLINCYTO hasta que no sea mayor de Grado 1 (leve) y durante al menos 3 días; después, reiniciar BLINCYTO a una dosis de 5 µg/m ² /día. Aumentar la dosis a 15 µg/m ² /día después de 7 días si la reacción adversa no vuelve a aparecer. Si la reacción adversa se produjo con la dosis de 5 µg/m ² /día, o si la reacción adversa tarda más de 7 días en resolverse, suspender BLINCYTO permanentemente.
	Grado 4	Suspender BLINCYTO permanentemente.	
Otras reacciones adversas clínicamente relevantes	Grado 3	Detener BLINCYTO hasta que no sea mayor de Grado 1 (leve); después, reiniciar BLINCYTO a una dosis de 9 µg/día. Aumentar la dosis a 28 µg/día después de 7 días si la reacción adversa no vuelve a aparecer. Si la reacción adversa toma más de 14 días para resolverse, suspender BLINCYTO permanentemente.	Detener BLINCYTO hasta que no sea mayor de Grado 1 (leve); después, reiniciar BLINCYTO a una dosis de 5 µg/m ² /día. Aumentar la dosis a 15 µg/m ² /día después de 7 días si la reacción adversa no vuelve a aparecer. Si la reacción adversa toma más de 14 días para resolverse, suspender BLINCYTO permanentemente.
	Grado 4	Considerar suspender BLINCYTO permanentemente.	

* Basado en los Criterios de terminología común para acontecimientos adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés). El Grado 3 es grave y el Grado 4 es potencialmente mortal.

3.3 Contraindicaciones

BLINCYTO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a blinatumomab o a cualquier componente de la formulación del producto.

3.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

Síndrome de liberación de citoquina

El Síndrome de liberación de citoquina (SLC), que puede ser potencialmente mortal o fatal, se produjo en pacientes que recibían BLINCYTO. El tiempo medio hasta el comienzo del SLC fue de 2 días después del inicio de la infusión, y el tiempo medio hasta la resolución del SLC fue de 5 días entre los casos que se resolvieron. Las manifestaciones del SLC incluyen fiebre, cefalea, náuseas, astenia, hipotensión, alanina aminotransferasa (ALT) elevada, aspartato aminotransferasa (AST) elevada, bilirrubina total elevada y coagulación intravascular diseminada (CID). Las manifestaciones del SLC después del tratamiento con BLINCYTO se superponen con aquellas de las reacciones relacionadas con la infusión, el síndrome de fuga capilar (SFC) y la histiocitosis hematofágica/síndrome de activación macrofágica (SAM). Mediante el uso de todos estos términos para definir el SLC en los ensayos clínicos de BLINCYTO, se notificó SLC en un 15% de los pacientes con LLA recidivante o refractaria y en un 7% de los pacientes con LLA con EMR positiva (ver sección 3.8 - *Experiencia en Ensayos Clínicos*).

Monitoree a los pacientes para detectar signos o síntomas de estos acontecimientos. Recomiende a los pacientes en tratamiento con BLINCYTO que se comuniquen con su profesional sanitario si desarrollan signos y síntomas asociados con el SLC. Si se produce un SLC grave, interrumpa BLINCYTO hasta que el SLC se resuelva. Suspenda BLINCYTO permanentemente si se produce un SLC potencialmente mortal. Administre corticosteroides para tratar el SLC grave o potencialmente mortal (ver sección 3.2 - *Modificaciones de la dosis para reacciones adversas*).

Toxicidades neurológicas

En los pacientes con LLA que reciben BLINCYTO en estudios clínicos, se produjeron toxicidades neurológicas en aproximadamente un 65% de los pacientes (ver sección 3.8 - *Experiencia en Ensayos Clínicos*). Entre los pacientes que presentaron un acontecimiento neurológico, el tiempo medio hasta el primer acontecimiento estuvo en el plazo de las primeras 2 semanas de tratamiento con BLINCYTO, y la mayoría de los acontecimientos se resolvieron. Las manifestaciones más comunes ($\geq 10\%$) de toxicidad neurológica fueron cefalea y temblor; el perfil de toxicidad neurológica varió según el grupo etario (ver sección 3.6 - *Uso pediátrico y Uso geriátrico*). Las toxicidades neurológicas de Grado 3 o superior (graves, potencialmente mortales o fatales) luego del inicio de la administración de BLINCYTO se produjeron en aproximadamente un 13% de los pacientes e incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones del nivel de conciencia, confusión y desorientación y trastornos de la coordinación y del equilibrio. Las manifestaciones de toxicidad neurológica incluyeron trastornos de los pares craneales. La mayoría de los acontecimientos neurológicos se resolvieron luego de la interrupción de BLINCYTO, pero algunos dieron como resultado la suspensión del tratamiento.

La experiencia con BLINCYTO en pacientes con LLA activa en el sistema nervioso central (SNC) o con antecedentes de acontecimientos neurológicos es limitada. Se excluyeron de los estudios clínicos los pacientes con antecedentes o presencia de patología en el SNC clínicamente relevante.

Monitoree a los pacientes que reciben BLINCYTO para detectar signos y síntomas de toxicidades neurológicas. Recomiende a los pacientes en tratamiento con BLINCYTO que se comuniquen con su profesional sanitario si desarrollan signos y síntomas de toxicidades neurológicas. Interrumpa o suspenda BLINCYTO según lo recomendado (ver sección 3.2 - *Modificaciones de la dosis para reacciones adversas*).

Infecciones

En los pacientes con LLA que reciben BLINCYTO en estudios clínicos, se observaron infecciones graves tales como sepsis, neumonía, bacteriemia, infecciones oportunistas e infecciones en la zona de entrada del catéter en aproximadamente un 25% de los pacientes; algunas de estas fueron potencialmente mortales o fatales (ver sección 3.8 - *Experiencia en Ensayos Clínicos*). Según sea apropiado, administre antibióticos de prevención y emplee análisis de vigilancia durante el tratamiento con BLINCYTO. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección y administre el tratamiento apropiado.

Síndrome de lisis tumoral

Se observó síndrome de lisis tumoral (SLT), que puede ser potencialmente mortal o fatal, en pacientes que reciben BLINCYTO (ver sección 3.8 - *Experiencia en Ensayos Clínicos*). Para la prevención del SLT durante el tratamiento con BLINCYTO, se deben utilizar medidas preventivas adecuadas, incluidas la citorreducción no tóxica previa al tratamiento y la hidratación durante el tratamiento. Monitoree para detectar signos o síntomas de SLT. El manejo de estos acontecimientos puede requerir la interrupción temporal o la suspensión de BLINCYTO (ver sección 3.2 - *Modificaciones de la dosis para reacciones adversas*).

Neutropenia y neutropenia febril

Se observaron neutropenia y neutropenia febril, incluidos casos potencialmente mortales, en pacientes que reciben BLINCYTO (ver sección 3.8 - *Experiencia en Ensayos Clínicos*). Monitoree los parámetros de laboratorio (incluidos, entre otros, recuento de leucocitos y recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión de BLINCYTO. Interrumpa BLINCYTO si se produce neutropenia agravada.

Niveles elevados de enzimas hepáticas

El tratamiento con BLINCYTO se asoció a aumentos transitorios de las enzimas hepáticas (ver sección 3.8 - *Experiencia en Ensayos Clínicos*). En los pacientes con LLA que reciben BLINCYTO en estudios clínicos, el tiempo medio hasta la aparición de los niveles elevados de enzimas hepáticas fue de 3 días.

La mayoría de estos aumentos transitorios de las enzimas hepáticas se observaron en el contexto del SLC. Para los acontecimientos que se observaron fuera del contexto del SLC, el tiempo medio hasta la aparición fue de 19 días. Los aumentos de Grado 3 o mayores de las enzimas hepáticas se produjeron en aproximadamente un 7% de los pacientes fuera del contexto del SLC, y dieron como resultado la suspensión del tratamiento en menos de un 1% de los pacientes.

Monitoree los niveles de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), gamma glutamiltransferasa (GGT) y bilirrubina total en sangre antes del comienzo y durante el tratamiento con BLINCYTO. Interrumpa BLINCYTO si las transaminasas aumentan a un nivel mayor a 5 veces el límite superior normal, o si la bilirrubina total aumenta a un nivel mayor a 3 veces el límite superior normal.

Pancreatitis

Se notificó pancreatitis fatal en pacientes que reciben BLINCYTO en combinación con dexametasona en estudios clínicos y en la etapa posterior a la comercialización (ver sección 3.8 - *Experiencia posterior a la comercialización*).

Evalúe a los pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El manejo de la pancreatitis puede requerir la interrupción temporal o la suspensión de BLINCYTO y dexametasona (ver sección 3.2 - *Modificaciones de la dosis para reacciones adversas*).

Leucoencefalopatía

Se observaron cambios en las imágenes por resonancia magnética (RMN) craneal que muestra leucoencefalopatía en pacientes que reciben BLINCYTO, especialmente en aquellos pacientes tratados previamente con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluidos el metotrexato sistémico en dosis altas o la citarabina intratecal). Se desconoce la importancia clínica de estos cambios en las imágenes.

Errores en la preparación y administración

Se produjeron errores en la preparación y administración del tratamiento con BLINCYTO. Siga estrictamente las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y la administración a fin de minimizar los errores de medicación (incluidas la administración de una dosis subterapéutica y sobredosis) (ver sección 5.5 - *Preparación*).

Inmunización

No se estudió la seguridad de la inmunización con vacunas con virus vivos durante o después del tratamiento con BLINCYTO. La inmunización con virus vivos no se recomienda durante al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con BLINCYTO, durante el tratamiento y hasta que se recupere la inmunidad después del último ciclo de BLINCYTO.

Riesgo de reacciones adversas graves en pacientes pediátricos debido al alcohol bencílico utilizado como conservante

Se pueden producir reacciones adversas graves y fatales, incluido el "síndrome de jadeo", en neonatos y niños pequeños tratados con medicamentos conservados con alcohol bencílico, incluido BLINCYTO (con conservantes). El "síndrome de jadeo" se caracteriza por una depresión del sistema nervioso central, acidosis metabólica y dificultad para respirar.

Cuando prescriba BLINCYTO (con conservantes) a pacientes pediátricos, considere la carga metabólica diaria combinada de alcohol bencílico de todas las fuentes, incluido BLINCYTO (con conservantes) (contiene 7,4 mg de alcohol bencílico por mL) y otros medicamentos que contienen alcohol bencílico. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que se pueden producir reacciones adversas graves (ver sección 3.6 - *Uso pediátrico*).

Debido a la incorporación de la solución salina bacteriostática, las bolsas de infusión de 7 días de solución de BLINCYTO contienen alcohol bencílico y no se recomienda su uso en pacientes con un peso inferior a 22 kg (ver secciones 3.6 - *Uso pediátrico* y 5.5 - *Preparación y administración de BLINCYTO como una infusión de 7 días con Cloruro de sodio al 0,9% bacteriostático inyectable, USP (conservante)*).

3.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se realizaron estudios formales de interacción medicamentosa con BLINCYTO. El inicio del tratamiento con BLINCYTO provoca una liberación transitoria de citoquinas que puede inhibir las

enzimas del CYP450. El riesgo más alto de interacción medicamentosa se produce durante los primeros 9 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo en los pacientes que reciben sustratos del CYP450 concomitantes, en particular, aquellos con un índice terapéutico bajo. En estos pacientes, monitoree para detectar toxicidad (p. ej., warfarina) o concentraciones de medicamento (p. ej., ciclosporina). Ajuste la dosis del medicamento concomitante según sea necesario (ver Secciones 4.1 *Propiedades farmacodinámicas* y 4.2 *Propiedades farmacocinéticas*).

3.6 Uso en poblaciones específicas

Embarazo

Resumen de riesgos

Según su mecanismo de acción, BLINCYTO puede causar daño fetal, incluida linfocitopenia de células B, cuando se administra a una mujer embarazada (ver sección 4 - *Mecanismo de acción*). No existen datos relativos al uso de BLINCYTO en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción animal, una molécula murina equivalente administrada a ratones gestantes cruzó la barrera placentaria (ver *Datos*). Advierta a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

Se desconoce la tasa de antecedentes de las principales anomalías congénitas y el aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo base de anomalías congénitas, interrupción del embarazo u otros resultados adversos. En la población general de Estados Unidos, el riesgo base estimado de las principales anomalías congénitas y del aborto espontáneo en embarazos reconocidos a nivel clínico es de un 2% a un 4% y de un 15% a un 20%, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

En niños pequeños, debido a la posibilidad de linfocitopenia de células B después de la exposición a BLINCYTO en el útero, los linfocitos B del niño pequeño se deben monitorear antes de iniciar la vacunación con virus vivos (ver sección 3.4 - *Inmunización*).

Datos

Datos en animales

No se realizaron estudios de reproducción en animales con blinatumomab. En estudios de toxicidad del desarrollo embriofetal, se administró una molécula murina equivalente por vía intravenosa a ratones gestantes durante el período de organogénesis. La molécula equivalente cruzó la barrera placentaria y no provocó toxicidad embriofetal ni teratogenia. Se observaron las depleciones esperadas de células B y T en ratones gestantes, pero no se evaluaron los efectos hematológicos en fetos.

Lactancia

Resumen de riesgos

No existe información relacionada con la presencia de blinatumomab en la leche humana, con los efectos sobre el niño pequeño amamantado ni con los efectos sobre la producción de leche. Debido a que muchos

medicamentos se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas graves del BLINCYTO en niños pequeños amamantados, incluida la linfocitopenia de células B, recomiende a las pacientes que no amamanten durante el tratamiento con BLINCYTO ni durante 48 horas después de la última dosis.

Fertilidad

No se realizaron estudios para evaluar los efectos de blinatumomab sobre la fertilidad. Una molécula murina equivalente no tuvo efectos adversos sobre los órganos reproductores femeninos y masculinos en un estudio de toxicidad de dosis repetidas de 13 semanas de duración realizado en ratones.

Mujeres y hombres con potencial reproductivo

BLINCYTO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver sección 3.6 - *Embarazo*).

Prueba de embarazo

Verifique el estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes de iniciar el tratamiento con BLINCYTO.

Anticoncepción

Mujeres

Recomiende a las mujeres con potencial reproductivo que utilicen anticoncepción efectiva durante el tratamiento con BLINCYTO y durante 48 horas después de la última dosis.

Uso pediátrico

Se establecieron la seguridad y eficacia de BLINCYTO en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria. El uso de BLINCYTO se encuentra respaldado por un ensayo de un solo grupo realizado en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria. Este estudio incluyó a pacientes pediátricos en los siguientes grupos etarios: 10 niños pequeños (1 mes hasta menos de 2 años), 40 niños (2 años hasta menos de 12 años) y 20 adolescentes (12 años hasta menos de 18 años). No se observaron diferencias en la eficacia entre los diferentes subgrupos etarios. También se estableció la eficacia sobre la base de la extrapolación a partir de estudios adecuados y debidamente controlados que se realizaron en adultos con LLA de precursores de células B con EMR positiva.

En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos tratados con BLINCYTO fueron similares a aquellas observadas en los pacientes adultos con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria (ver sección 3.8 - *Experiencia en ensayos clínicos*). Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia ($\geq 10\%$ de diferencia) en la población pediátrica, en comparación con la población adulta, fueron pirexia (80% vs. 61%), hipertensión (26% vs. 8%), anemia (41% vs. 24%), reacción relacionada con la infusión (49% vs. 34%), trombocitopenia (34% vs. 21%), leucopenia (24% vs. 11%) y aumento de peso (17% vs. 6%).

En pacientes pediátricos menores de 2 años (niños pequeños), la incidencia de toxicidades neurológicas no fue significativamente diferente de aquella de los otros grupos etarios, pero sus manifestaciones fueron distintas; los únicos acontecimientos fueron agitación, cefalea, insomnio, somnolencia e irritabilidad. Los niños pequeños también presentaron una elevación de la incidencia de hipocalcemia (50%), en comparación con las otras cohortes de edad pediátrica (15% al 20%) o con los adultos (17%).

Las concentraciones en estado de equilibrio de blinatumomab fueron comparables en los pacientes adultos y pediátricos en los niveles de dosis equivalentes, de acuerdo con los regímenes basados en el ASC.

Toxicidad del alcohol bencílico en pacientes pediátricos

Se produjeron reacciones adversas graves, incluidas reacciones fatales y el "síndrome de jadeo", en neonatos prematuros y niños pequeños en la unidad de cuidados intensivos neonatales que recibieron medicamentos con alcohol bencílico como conservante. En estos casos, las dosis de alcohol bencílico de 99 a 234 mg/kg/día produjeron altos niveles de alcohol bencílico y sus metabolitos en la sangre y en la orina (los niveles sanguíneos de alcohol bencílico fueron de 0,61 a 1,378 mmol/L). Las reacciones adversas adicionales incluyeron deterioro neurológico gradual, convulsiones, hemorragia intracraneal, anormalidades hematológicas, trastorno de la piel, fracaso renal y hepático, hipotensión, bradicardia y colapso circulatorio. Los niños pequeños prematuros y con bajo peso al nacer pueden tener más probabilidades de desarrollar estas reacciones debido a que pueden tener una menor capacidad para metabolizar el alcohol bencílico.

Cuando prescriba BLINCYTO (con conservantes) a pacientes pediátricos, considere la carga metabólica diaria combinada de alcohol bencílico de todas las fuentes, incluido BLINCYTO (con conservantes) (contiene 7,4 mg de alcohol bencílico por mL) y otros medicamentos que contengan alcohol bencílico. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que se pueden producir reacciones adversas graves (ver sección 3.4 - *Riesgo de reacciones adversas graves en pacientes pediátricos debido al alcohol bencílico utilizado como conservante*).

Debido a la incorporación de la solución salina bacteriostática, las bolsas de infusión de 7 días de solución de BLINCYTO contienen alcohol bencílico y no se recomienda su uso en pacientes con un peso inferior a 22 kg. Para los pacientes con un peso inferior a 22 kg, prepare la solución de BLINCYTO para infusión con una solución salina sin conservantes en bolsas de infusión de 24 horas o 48 horas (ver sección 5.5 - *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*).

Uso geriátrico

De la cantidad total de pacientes con LLA tratados en los estudios clínicos de BLINCYTO, aproximadamente un 12% tenía 65 años o más, mientras que un 2% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la efectividad entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes; en otro tipo de experiencia clínica notificada, no se identificaron diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y los pacientes más jóvenes. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada experimentaron una mayor tasa de infecciones graves y toxicidades neurológicas, incluidos trastorno cognitivo, encefalopatía y confusión; ver sección 3.4 - *Toxicidades neurológicas e Infecciones*.

3.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Debido a la posibilidad de eventos neurológicos, incluidas las convulsiones, los pacientes que reciben BLINCYTO corren el riesgo de pérdida de conciencia (ver sección 3.4 - *Toxicidades neurológicas*). Recomiende a los pacientes que se abstengan de conducir y realizar tareas y actividades de riesgo, tales como operar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa, mientras dure la administración de BLINCYTO.

3.8 Efectos no deseados

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otro lugar del etiquetado:

- Síndrome de liberación de citoquina; ver sección 3.4
- Toxicidades neurológicas; ver sección 3.4
- Infecciones; ver sección 3.4
- Síndrome de lisis tumoral; ver sección 3.4
- Neutropenia y neutropenia febril; ver sección 3.4
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas; ver sección 3.7
- Niveles elevados de enzimas hepáticas; ver sección 3.4
- Pancreatitis; ver sección 3.4
- Leucoencefalopatía; ver sección 3.4

Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones ampliamente diversas, las tasas de reacción adversa observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

LLA de precursores de células B con EMR positiva

La seguridad de BLINCYTO en los pacientes con LLA de precursores de células B con EMR positiva se evaluó en dos estudios clínicos de un solo grupo, en los que 137 pacientes se trataron con BLINCYTO. La mediana de edad de la población del estudio fue de 45 años (rango: 18 a 77 años).

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron pirexia, reacciones relacionadas con la infusión, cefalea, infecciones (sin especificación del germen patógeno), temblor y escalofríos. Se notificaron reacciones adversas graves en un 61% de los pacientes. Las reacciones adversas graves más comunes ($\geq 2\%$) incluyeron pirexia, temblor, encefalopatía, afasia, linfopenia, neutropenia, sobredosis, infección relacionada con un dispositivo médico, convulsión e infección estafilocócica. Se notificaron reacciones adversas de Grado 3 o superior en un 64% de los pacientes. La suspensión del tratamiento debido a reacciones adversas se produjo en un 17% de los pacientes; los acontecimientos neurológicos fueron los motivos de suspensión notificados con mayor frecuencia. Hubo 2 reacciones adversas fatales que se produjeron en los 30 días posteriores a la finalización del tratamiento con BLINCYTO (neumonía atípica y hemorragia subdural).

En la Tabla 4, se resumen las reacciones adversas que se produjeron con una incidencia $\geq 10\%$ para cualquier grado o con una incidencia $\geq 5\%$ para el Grado 3 o superior.

Tabla 4. Reacciones adversas que se produjeron con una incidencia $\geq 10\%$ para cualquier Grado o con una incidencia $\geq 5\%$ para el grado 3 o superior en los pacientes tratados con BLINCYTO con LLA de precursores de células B con EMR positiva

Reacción adversa	BLINCYTO (N = 137)	
	Cualquier Grado* n (%)	Grado ≥ 3 * n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia ¹	21 (15)	21 (15)
Leucopenia ²	19 (14)	13 (9)
Trombocitopenia ³	14 (10)	8 (6)
Trastornos cardíacos		
Arritmia ⁴	17 (12)	3 (2)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Pirexia ⁵	125 (91)	9 (7)
Escalofríos	39 (28)	0 (0)
Infecciones e infestaciones		
Infecciones - sin especificación del germen patógeno	53 (39)	11 (8)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Reacción relacionada con la infusión ⁶	105 (77)	7 (5)
Exploraciones complementarias		
Inmunoglobulinas disminuidas ⁷	25 (18)	7 (5)
Aumento de peso	14 (10)	1 (<1)
Hipertransaminasemia ⁸	13 (9)	9 (7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	16 (12)	1 (<1)
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	54 (39)	5 (4)
Temblor ⁹	43 (31)	6 (4)
Afasia	16 (12)	1 (<1)
Mareo	14 (10)	1 (<1)
Encefalopatía ¹⁰	14 (10)	6 (4)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio ¹¹	24 (18)	1 (<1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	18 (13)	0 (0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ¹²	22 (16)	1 (<1)

Reacción adversa	BLINCYTO (N = 137)	
	Cualquier Grado* n (%)	Grado ≥ 3 * n (%)
Trastornos vasculares		
Hipotensión	19 (14)	1 (<1)

* Calificación basada en los Criterios de Terminología común para acontecimientos adversos (CTCAE) versión 4.0 del NCI.

¹ Neutropenia incluye neutropenia febril, neutropenia y recuento de neutrófilos disminuido.

² Leucopenia incluye leucopenia y recuento de leucocitos disminuido.

³ Trombocitopenia incluye recuento de plaquetas disminuido y trombocitopenia.

⁴ Arritmia incluye bradicardia, arritmia sinusal, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, taquicardia y extrasístoles ventriculares.

⁵ Pirexia incluye temperatura corporal elevada y pirexia.

⁶ Reacción relacionada con la infusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la infusión y los siguientes acontecimientos si se producen en las primeras 48 horas después de la infusión y el acontecimiento dura ≤ 2 días: síndrome de liberación de citoquina, hinchazón ocular, hipertensión, hipotensión, mialgia, edema periorbitario, prurito generalizado, pirexia y erupción.

⁷ Inmunoglobulinas disminuidas incluye inmunoglobulina A en sangre disminuida, inmunoglobulina G en sangre disminuida, inmunoglobulina M en sangre disminuida, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia e inmunoglobulinas disminuidas.

⁸ Hipertransaminasemia incluye alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada y enzima hepática aumentada.

⁹ Temblor incluye temblor esencial, temblor intencional y temblor.

¹⁰ Encefalopatía incluye trastorno cognitivo, nivel de conciencia disminuido, alteración de la atención, encefalopatía, letargia, leucoencefalopatía, deterioro de la memoria, somnolencia y encefalopatía tóxica.

¹¹ Insomnio incluye insomnio inicial, insomnio e insomnio terminal.

¹² Erupción incluye dermatitis de contacto, eczema, eritema, erupción y erupción maculopapular.

Las reacciones adversas adicionales en pacientes con LLA con EMR positiva que no cumplieron con el umbral para los criterios de inclusión en la Tabla 4 fueron:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: edema periférico, dolor y dolor torácico (incluye dolor torácico y dolor torácico musculoesquelético)

Trastornos hepatobiliares: bilirrubina en sangre elevada

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad y síndrome de liberación de citoquina

Infecciones e infestaciones: enfermedades infecciosas víricas, enfermedades infecciosas bacterianas y enfermedades infecciosas fúngicas

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: error de medicación y sobredosis (incluye sobredosis y sobredosis accidental)

Exploraciones complementarias: fosfatasa alcalina en sangre aumentada

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor en una extremidad y dolor óseo

Trastornos del sistema nervioso: convulsión (incluye convulsión y crisis tónico-clónica generalizada), trastorno del habla e hipoestesia

Trastornos psiquiátricos: estado confusional, desorientación y depresión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea y tos productiva

Trastornos vasculares: hipertensión (incluye presión arterial aumentada e hipertensión), rubefacción (incluye rubefacción y bochornos) y síndrome de fuga capilar

LLA de precursores de células B recidivante o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo

La seguridad de BLINCYTO se evaluó en un estudio clínico aleatorizado, abierto y controlado activamente (Estudio TOWER) en el que 376 pacientes con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo se trataron con BLINCYTO (n = 267) o con quimioterapia estándar (SOC, por sus siglas en inglés) (n = 109). La mediana de edad de los pacientes tratados con BLINCYTO fue de 37 años (rango: 18 a 80 años), un 60% eran hombres, un 84% eran de raza blanca, un 7% eran de raza asiática, un 2% eran de raza negra o afroamericana, un 2% eran de raza india americana o nativa de Alaska y un 5% eran de raza múltiple/otra raza.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en el grupo con BLINCYTO fueron infecciones (bacterianas y sin especificación del germen patógeno), pirexia, cefalea, reacciones relacionadas con la infusión, anemia, neutropenia febril, trombocitopenia y neutropenia. Se notificaron reacciones adversas graves en un 62% de los pacientes. Las reacciones adversas graves más comunes ($\geq 2\%$) incluyeron neutropenia febril, pirexia, sepsis, neumonía, sobredosis, shock séptico, SLC, sepsis bacteriana, infección relacionada con un dispositivo médico y bacteriemia. Se notificaron reacciones adversas de Grado 3 o superior en un 87% de los pacientes. La suspensión del tratamiento debido a reacciones adversas se produjo en un 12% de los pacientes tratados con BLINCYTO; los acontecimientos neurológicos y las infecciones fueron los motivos de suspensión del tratamiento debido a una reacción adversa notificados con mayor frecuencia. Se produjeron acontecimientos adversos fatales en un 16% de los pacientes. La mayoría de los acontecimientos fatales fueron infecciones.

En la Tabla 5, se resumen las reacciones adversas que se produjeron con una incidencia $\geq 10\%$ para cualquier grado o con una incidencia $\geq 5\%$ para el Grado 3 o superior en los pacientes tratados con BLINCYTO en el primer ciclo de tratamiento.

Tabla 5. Reacciones adversas que se produjeron con una incidencia $\geq 10\%$ para cualquier Grado o con una incidencia $\geq 5\%$ para el Grado 3 o superior en los pacientes tratados con BLINCYTO en el primer ciclo de tratamiento

Reacción adversa	BLINCYTO (N = 267)		Quimioterapia estándar (SOC) (N = 109)	
	Cualquier grado* n (%)	Grado $\geq 3^*$ n (%)	Cualquier grado* n (%)	Grado $\geq 3^*$ n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia ¹	84 (31)	76 (28)	67 (61)	61 (56)
Anemia ²	68 (25)	52 (19)	45 (41)	37 (34)
Trombocitopenia ³	57 (21)	47 (18)	42 (39)	40 (37)
Leucopenia ⁴	21 (8)	18 (7)	9 (8)	9 (8)
Trastornos cardíacos				
Arritmia ⁵	37 (14)	5 (2)	18 (17)	0 (0)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Pirexia	147 (55)	15 (6)	43 (39)	4 (4)
Edema ⁶	48 (18)	3 (1)	20 (18)	1 (1)
Trastornos del sistema inmunológico				
Síndrome de liberación de citoquina ⁷	37 (14)	8 (3)	0 (0)	0 (0)

Reacción adversa	BLINCYTO (N = 267)		Quimioterapia estándar (SOC) (N = 109)	
	Cualquier grado* n (%)	Grado ≥3* n (%)	Cualquier grado* n (%)	Grado ≥3* n (%)
Infecciones e infestaciones				
Infecciones - sin especificación del germen patógeno	74 (28)	40 (15)	50 (46)	35 (32)
Enfermedades infecciosas bacterianas	38 (14)	19 (7)	35 (32)	21 (19)
Enfermedades infecciosas víricas	30 (11)	4 (1)	14 (13)	0 (0)
Enfermedades infecciosas fúngicas	27 (10)	13 (5)	15 (14)	9 (8)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Reacción relacionada con la infusión ⁸	79 (30)	9 (3)	9 (8)	1 (1)
Exploraciones complementarias				
Hipertransaminasemia ⁹	40 (15)	22 (8)	13 (12)	7 (6)
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea	61 (23)	1 (<1)	30 (28)	3 (3)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Erupción ¹⁰	31 (12)	2 (1)	21 (19)	0 (0)

* Calificación basada en la Terminología común para acontecimientos adversos (CTCAE) versión 4.0 del NCI.

¹ Neutropenia incluye agranulocitosis, neutropenia febril, neutropenia y recuento de neutrófilos disminuido.

² Anemia incluye anemia y hemoglobina disminuida.

³ Trombocitopenia incluye recuento de plaquetas disminuido y trombocitopenia.

⁴ Leucopenia incluye leucopenia y recuento de leucocitos disminuido.

⁵ Arritmia incluye arritmia, fibrilación auricular, aleteo auricular, bradicardia, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular y taquicardia.

⁶ Edema incluye edema de cara, retención de líquidos, edema, edema periférico, hinchazón periférica e hinchazón de cara.

⁷ Síndrome de liberación de citoquina incluye síndrome de liberación de citoquina y tormenta de citoquinas.

⁸ Reacción relacionada con la infusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la infusión y los siguientes acontecimientos si se producen en las primeras 48 horas después de la infusión y el acontecimiento dura ≤2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquina, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión y erupción eritematosa.

⁹ Hipertransaminasemia incluye alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, enzima hepática aumentada y transaminasa elevada.

¹⁰ Erupción incluye eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculopapular, erupción prurítica, exfoliación de la piel y erupción cutánea tóxica.

En la Tabla 6, se muestran las pruebas de laboratorio anormales seleccionadas que empeoraron del Grado 0 al 2 al inicio hasta el Grado 3 al 4 máximo relacionado con el tratamiento en el primer ciclo de tratamiento.

Tabla 6. Pruebas de laboratorio anormales seleccionadas que empeoraron del Grado 0 al 2 al inicio hasta el Grado 3 al 4* máximo relacionado con el tratamiento en el primer ciclo de tratamiento

	BLINCYTO Grado 3 o 4 (%)	Quimioterapia SOC Grado 3 o 4 (%)
Hematología		
Recuento de linfocitos disminuido	80	83
Recuento de leucocitos disminuido	53	97
Hemoglobina disminuida	29	43
Recuento de neutrófilos disminuido	57	68
Recuento de plaquetas disminuido	47	85
Química		
ALT elevada	11	11
Bilirrubina elevada	5	4
AST elevada	8	4

* Incluye solamente a los pacientes que presentaron mediciones basales y al menos una medición de laboratorio durante el primer ciclo de tratamiento disponible.

LLA de precursores de células B recidivante o refractaria

Otras reacciones adversas importantes provenientes de los estudios de LLA de precursores de células B recidivante o refractaria combinados fueron:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: linfadenopatía, histiocitosis hematofágica y leucocitosis (incluye leucocitosis y recuento de leucocitos elevado).

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: escalofríos, dolor torácico (incluye molestia en el pecho, dolor torácico, dolor torácico musculoesquelético y dolor torácico no cardíaco), dolor, temperatura corporal elevada, hipertermia y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Trastornos hepato biliares: hiperbilirrubinemia (incluye bilirrubina en sangre elevada e hiperbilirrubinemia).

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad (incluye hipersensibilidad, reacción anafiláctica, angioedema, dermatitis alérgica, erupción medicamentosa, hipersensibilidad a fármaco, eritema multiforme y urticaria).

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: error de medicación y sobredosis (incluye sobredosis, error de medicación y sobredosis accidental).

Exploraciones complementarias: peso aumentado, inmunoglobulinas disminuidas (incluye inmunoglobulinas disminuidas, inmunoglobulina A en sangre disminuida, inmunoglobulina G en sangre disminuida, inmunoglobulina M en sangre disminuida e hipogammaglobulinemia), fosfatasa alcalina en sangre aumentada e hipertransaminasemia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: síndrome de lisis tumoral.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor de espalda, dolor óseo y dolor en una extremidad.

Trastornos del sistema nervioso: temblor (temblor de reposo, temblor intencional, temblor esencial y temblor), estado de conciencia alterado (incluye estado de conciencia alterado, nivel de conciencia disminuido, alteración de la atención, letargia, cambios en el estado mental, estupor y somnolencia), mareo, deterioro de la memoria, convulsión (incluye convulsión y crisis atónicas), afasia, trastorno cognitivo, trastorno del habla, hipoestesia, encefalopatía, parestesia y trastornos de los pares craneales (neuralgia del trigémino, alteración del nervio trigémino, parálisis del sexto par, trastorno de los pares craneales, trastorno del nervio facial y paresis facial).

Trastornos psiquiátricos: insomnio, desorientación, estado confusional y depresión (incluye estado de ánimo deprimido, depresión, ideación suicida y suicidio consumado).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea (incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, fallo respiratorio, dificultad respiratoria, broncoespasmo, hiperreactividad bronquial, taquipnea y sibilancia), tos y tos productiva.

Trastornos vasculares: hipotensión (incluye presión arterial disminuida, hipotensión, shock hipovolémico y colapso circulatorio), hipertensión (incluye presión arterial aumentada, hipertensión y crisis hipertensiva), rubefacción (incluye rubefacción y bochornos) y síndrome de fuga capilar.

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de la positividad de los anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluidos la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento de obtención de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación entre la incidencia de los anticuerpos contra blinatumomab y la incidencia de los anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

La inmunogenicidad de BLINCYTO se evaluó ya sea mediante una tecnología de detección de electroquimioluminiscencia (ECL, por sus siglas en inglés) o mediante un ensayo de detección denominado prueba de inmunoadsorción enzimática (ELISA, por sus siglas en inglés) para la detección de los anticuerpos de unión anti-blinatumomab. Para los pacientes cuyos sueros tuvieron un resultado positivo en el inmunoensayo de detección, se realizó un ensayo biológico *in vitro* para detectar los anticuerpos neutralizantes.

En los estudios clínicos, menos de un 2% de los pacientes tratados con BLINCYTO tuvo resultados positivos para anticuerpos de unión anti-blinatumomab. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-blinatumomab, 7 de 9 (78%) presentaron actividad neutralizante *in vitro*. La formación de anticuerpos anti-blinatumomab puede afectar la farmacocinética de BLINCYTO.

Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de BLINCYTO. Debido a que estas reacciones son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Se notificó pancreatitis fatal en pacientes que reciben BLINCYTO en combinación con dexametasona.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Esto permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través de farmacovigilancia@asofarma-ca.com y/o (502) 2327 4888.

3.9 SOBREDOSIS

Se observaron casos de sobredosis, incluido el de un paciente adulto que recibió una dosis 133 veces superior a la dosis terapéutica recomendada de BLINCYTO administrada en un período corto.

En la fase de evaluación de la dosis de un estudio realizado en pacientes pediátricos y adolescentes con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria, un paciente experimentó un acontecimiento de insuficiencia cardíaca fatal en el contexto del síndrome de liberación de citoquina (SLC) potencialmente mortal con una dosis de 30 µg/m²/día (superior a la dosis máxima tolerada/recomendada) (ver secciones 3.4 - *Síndrome de liberación de citoquina* y 3.8 - *Efectos no deseados*).

Las sobredosis dieron como resultado reacciones adversas que coincidieron con las reacciones observadas con la dosis recomendada e incluyeron fiebre, temblores y cefalea. En caso de sobredosis, interrumpa la infusión, monitoree al paciente para detectar signos de reacciones adversas y proporcione tratamiento de apoyo (ver sección 3.4 - *Errores en la preparación y administración*). Considere reiniciar BLINCYTO con la dosis recomendada cuando se hayan resuelto todas las reacciones adversas y no antes de las 12 horas después de la interrupción de la infusión (ver sección 3.2 - *Posología y forma de administración*).

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON EL TELÉFONO: (502) 2327 4888, dirección electrónica: farmacovigilancia@asofarma-ca.com.

4 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Blinatumomab es una molécula biespecífica captadora de células T que se une a CD19 y CD3; se une a CD19 expresado en la superficie de las células de origen de linaje B, y a CD3 expresado en la superficie de las células T. Activa células T endógenas conectando el CD3 del complejo del receptor de células T (TCR, por sus siglas en inglés) con el CD19 de las células B benignas y malignas. Blinatumomab actúa como mediador en la formación de una sinapsis entre la célula T y la célula tumoral, la mayor producción de las moléculas de adherencia celular, la producción de proteínas citolíticas, la liberación de citoquinas inflamatorias y la proliferación de células T, lo que da como resultado una lisis redirigida de las células CD19+.

4.1 Propiedades farmacodinámicas

Durante la infusión intravenosa continua con una duración de 4 semanas, la respuesta farmacodinámica se caracterizó por la activación y la redistribución inicial de las células T, una reducción de las células B periféricas y un aumento transitorio de las citoquinas.

La redistribución de las células T periféricas (es decir, la adherencia de células T al endotelio de los vasos sanguíneos y/o la trans migración hacia el tejido) se produjo después del inicio de la infusión de BLINCYTO o del aumento de la dosis. Los recuentos de células T disminuyeron inicialmente en el plazo de 1 a 2 días y después volvieron a los niveles basales en el plazo de 7 a 14 días en la mayoría de los pacientes. Se observó el incremento de los recuentos de células T por encima del valor basal (expansión de las células T) en unos pocos pacientes.

Los recuentos de células B periféricas disminuyeron hasta un nivel igual o inferior a 10 células/microlitro durante el primer ciclo de tratamiento con dosis $\geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ o $\geq 9 \mu\text{g}/\text{día}$ en la mayoría de los pacientes. No se observó una recuperación de los recuentos de células B periféricas durante el período de 2 semanas sin BLINCYTO entre los ciclos de tratamiento. Se produjo una depleción incompleta de las células B con dosis de $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ y $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$, y en unos pocos pacientes con dosis mayores.

Se midieron los niveles de citoquinas, incluidas IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α e IFN- γ , y los niveles de IL-6, IL-10 e IFN- γ fueron elevados. La elevación más alta de citoquinas se observó en los primeros 2 días después del inicio de la infusión de BLINCYTO. Los niveles elevados de citoquinas volvieron a los valores basales en el plazo entre 24 y 48 horas durante la infusión. En ciclos de tratamiento posteriores, se produjo una elevación de las citoquinas en menos pacientes y con una menor intensidad, en comparación con las 48 horas iniciales del primer ciclo de tratamiento.

Estudios clínicos

LLA de precursores de células B con EMR positiva

Estudio BLAST

La eficacia de BLINCYTO se evaluó en un estudio abierto, multicéntrico y de un solo grupo (Estudio BLAST), que incluyó pacientes ≥ 18 años de edad que habían recibido al menos 3 bloques de quimioterapia de tratamiento estándar para la LLA, estaban en remisión hematológica completa (definida como $< 5\%$ de blastos en la médula ósea, un recuento absoluto de neutrófilos $> 1 \text{ Gi}/\text{L}$ y un nivel de plaquetas $> 100 \text{ Gi}/\text{L}$) y con EMR a un nivel $\geq 0,1\%$ en un ensayo con una sensibilidad mínima de un $0,01\%$. BLINCYTO se administró a una dosis constante de $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ (equivalente a la dosis recomendada de $28 \mu\text{g}/\text{día}$) por vía intravenosa en todos los ciclos de tratamiento. Los pacientes recibieron hasta 4 ciclos de tratamiento. El ajuste de dosis fue posible en caso de acontecimientos adversos.

La población tratada incluyó 86 pacientes en primera o segunda remisión hematológica completa (RC1 o RC2). En la Tabla 7, se muestran las características demográficas y basales. La mediana de ciclos de tratamiento fue de 2 (rango: 1 al 4). Después del tratamiento con BLINCYTO, 45 de 61 pacientes (73,8%) en RC1 y 14 de 25 pacientes (56,0%) en RC2 recibieron un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas en remisión hematológica completa continua.

Tabla 7. Características demográficas y basales en el estudio BLAST

Características	BLINCYTO (N = 86)
Edad	
Mediana, años (mín, máx)	43 (18, 76)
≥ 65 años, n (%)	10 (12)
Hombres, n (%)	50 (58)

Características	BLINCYTO (N = 86)
Raza, n (%)	
Asiática	1 (1)
Otra (mixta)	0 (0)
Blanca	76 (88)
Desconocida	9 (11)
Estado de la enfermedad del cromosoma Filadelfia, n (%)	
Positivo	1 (1)
Negativo	85 (99)
Antecedentes de recaídas, n (%)	
Pacientes en RC1	61 (71)
Pacientes en RC2	25 (29)
Nivel de EMR basal*, n (%)	
≥10%	7 (8)
≥1% y <10%	34 (40)
≥0,1% y <1%	45 (52)

* Evaluado a nivel central en un ensayo con una sensibilidad mínima de un 0,01%.

La eficacia se basó en el logro de una EMR no detectable después de un ciclo de tratamiento con BLINCYTO y en la supervivencia libre de recaídas (SLR) hematológica. El ensayo utilizado para evaluar la respuesta de EMR tuvo una sensibilidad de un 0,01% para 6 pacientes y de ≤0,005% para 80 pacientes. A nivel global, se logró una EMR no detectable en 70 pacientes (81,4%: IC del 95%: 71,6%, 89,0%). La mediana de la SLR hematológica fue de 22,3 meses. En la Tabla 8, se muestra la respuesta de EMR y la SLR hematológica por número de remisión.

Tabla 8. Resultados de eficacia en pacientes ≥18 años con LLA de precursores de células B con EMR positiva (Estudio BLAST)

	Pacientes en RC1 (n = 61)	Pacientes en RC2 (n = 25)
Respuesta de EMR completa ¹ , n (%), [IC del 95%]	52 (85,2) [73,8, 93,0]	18 (72,0) [50,6, 87,9]
Mediana de supervivencia libre de recaídas hematológicas ² en meses (rango)	35,2 (0,4, 53,5)	12,3 (0,7, 42,3)

¹. La respuesta de EMR completa se definió como la ausencia de EMR detectable confirmada en un ensayo con una sensibilidad mínima de un 0,01%.

². La recaída se definió como recaída hematológica o extramedular, leucemia secundaria o muerte por cualquier causa. Incluye el tiempo posterior al trasplante; estimación de Kaplan-Meier.

Se logró una EMR no detectable en 65 de 80 pacientes (81,3%: IC del 95%: 71,0%, 89,1%) en un ensayo con una sensibilidad de al menos un 0,005%. La mediana estimada de la SLR hematológica entre los 80 pacientes en los que se utilizó el ensayo de la sensibilidad más alta fue de 24,2 meses (IC del 95%: 17,9, NE).

LLA de precursores de células B recidivante o refractaria

Estudio TOWER

Se comparó la eficacia de BLINCYTO con la quimioterapia estándar (SOC) en un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio TOWER). Los pacientes elegibles eran personas ≥ 18 años de edad con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria [blastos $>5\%$ en la médula ósea y refractarios al tratamiento de inducción primario o refractarios al último tratamiento, no tratados en la primera recaída con una duración de remisión <12 meses, no tratados en la segunda recaída o una posterior, o con una recaída en cualquier momento después del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (TCMH alogénico)]. BLINCYTO se administró a una dosis de 9 $\mu\text{g}/\text{día}$ los Días 1 al 7 y a una dosis de 28 $\mu\text{g}/\text{día}$ los Días 8 al 28 durante el Ciclo 1, y a una dosis de 28 $\mu\text{g}/\text{día}$ los Días 1 al 28 durante los Ciclos 2 al 5, en ciclos de 42 días, y durante los Ciclos 6 al 9, en ciclos de 84 días. El ajuste de dosis fue posible en caso de acontecimientos adversos. La quimioterapia SOC incluyó fludarabina, arabinósido de citarabina y factor estimulante de colonias de granulocitos (FLAG); arabinósido de citarabina en dosis altas (HiDAC); combinación basada en metotrexato en dosis altas (HDMTX); o clofarabina/regímenes basados en clofarabina.

Se aleatorizaron 405 pacientes en una proporción de 2:1 para recibir BLINCYTO o la quimioterapia SOC seleccionada por el investigador. La aleatorización se estratificó por edad (<35 años vs. ≥ 35 años), con terapia de salvamento previa (sí vs. no) y TCMH alogénico previo (sí vs. no), de acuerdo con la evaluación en el momento del consentimiento. Las características demográficas y basales estuvieron bien equilibradas entre los dos grupos (ver Tabla 9).

Tabla 9. Características demográficas y basales en el estudio TOWER

Características	BLINCYTO (N = 271)	Quimioterapia estándar (SOC) (N = 134)
Edad		
Mediana, años (mín, máx)	37 (18, 80)	37 (18, 78)
<35 años, n (%)	124 (46)	60 (45)
≥ 35 años, n (%)	147 (54)	74 (55)
≥ 65 años, n (%)	33 (12)	15 (11)
≥ 75 años, n (%)	10 (4)	2 (2)
Hombres, n (%)	162 (60)	77 (58)
Raza, n (%)		
Indígena de EE. UU. o nativo de Alaska	4 (2)	1 (1)
Asiática	19 (7)	9 (7)
Negra (o afroamericana)	5 (2)	3 (2)
Múltiple	2 (1)	0
Hawaiana nativa o isleña del Pacífico	1 (0)	1 (1)
Otra	12 (4)	8 (6)
Blanca	228 (84)	112 (84)
Terapia de salvamento previa	171 (63)	70 (52)
TCMH alogénico previo ¹	94 (35)	46 (34)

Características	BLINCYTO (N = 271)	Quimioterapia estándar (SOC) (N = 134)
Estado del Eastern Cooperative Group - n (%)		
0	96 (35)	52 (39)
1	134 (49)	61 (46)
2	41 (15)	20 (15)
Desconocido	0	1 (1)
Refractario a la terapia de salvamento - n (%)		
Sí	87 (32)	34 (25)
No	182 (67)	99 (74)
Desconocido	2 (1)	1 (1)
Recuento máximo de blastos en médula ósea central/local - n (%)		
≤5%	0	0
>5 a <10%	9 (3)	7 (5)
10 a <50%	60 (22)	23 (17)
≥50%	201 (74)	104 (78)
Desconocido	1 (0)	0

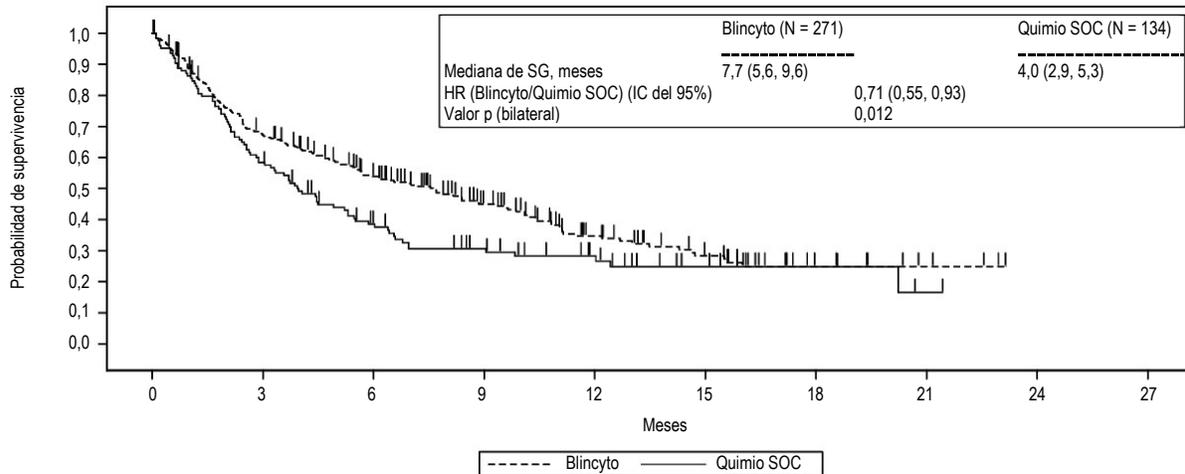
¹ TCMH alogénico = trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

De los 271 pacientes aleatorizados al grupo con BLINCYTO, 267 recibieron tratamiento con BLINCYTO. La mediana de ciclos de tratamiento fue de dos (rango: 1 a 9 ciclos); 267 (99%) recibieron los Ciclos 1 a 2 (inducción), 86 (32%) recibieron los Ciclos 3 a 5 (consolidación) y 27 (10%) recibieron los Ciclos 6 a 9 (tratamiento continuo). De los 134 pacientes en el grupo con SOC, 25 abandonaron el estudio antes de que comenzara el tratamiento y 109 pacientes recibieron una mediana de 1 ciclo de tratamiento (rango: 1 a 4 ciclos).

La determinación de la eficacia se basó en la supervivencia global (SG). El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SG en los pacientes tratados con BLINCYTO, en comparación con la quimioterapia SOC.

Ver la Figura 1 y la Tabla 10 a continuación para conocer los resultados de eficacia del Estudio TOWER.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global en el Estudio TOWER



Número de sujetos en riesgo

Blincyto	271	176	124	79	45	27	9	4	0	0
Quimio SOC	134	71	41	27	17	7	4	1	0	0

Los sujetos censurados se indican con una barra vertical |.

GRH0358 v1

Tabla 10. Resultados de eficacia en pacientes ≥ 18 años con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio TOWER)

	BLINCYTO (N = 271)	Quimioterapia SOC (N = 134)
Supervivencia global		
Número de muertes (%)	164 (61)	87 (65)
Mediana, meses [IC del 95%]	7,7 [5,6, 9,6]	4,0 [2,9, 5,3]
Cociente de riesgos [IC del 95%] ¹	0,71 [0,55, 0,93]	
Valor p ²	0,012	
Respuesta global		
RC ⁴ /RCh ^{*5} , n (%) [IC del 95%]	115 (42) [37, 49]	27 (20) [14, 28]
Diferencia de tratamiento [IC del 95%]	22 [13, 31]	
Valor p ³	<0,001	
RC, n (%) [IC del 95%]	91 (34) [28, 40]	21 (16) [10, 23]
Diferencia de tratamiento [IC del 95%]	18 [10, 26]	
Valor p ³	<0,001	

	BLINCYTO (N = 271)	Quimioterapia SOC (N = 134)
Respuesta de EMR⁶ para RC/RCh*		
n1/n2 (%) ⁷ [IC del 95%]	73/115 (64) [54, 72]	14/27 (52) [32, 71]

¹ Basado en el modelo de Cox estratificado.

² El valor p se obtuvo mediante una prueba de rangos logarítmicos estratificada.

³ El valor p se obtuvo mediante una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

⁴ La RC (remisión completa) se definió como $\leq 5\%$ de blastos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad y con recuperación total del recuento celular sanguíneo periférico (plaquetas $>100.000/\text{microlitro}$ y recuento absoluto de neutrófilos [RAN] $>1.000/\text{microlitro}$).

⁵ La RCh* (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como $\leq 5\%$ de blastos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad y con recuperación parcial del recuento celular sanguíneo periférico (plaquetas $>50.000/\text{microlitro}$ y RAN $>500/\text{microlitro}$).

⁶ La respuesta de EMR (enfermedad mínima residual) se definió como una EMR mediante PCR o citometría de flujo $<1 \times 10^{-4}$ (0,01%).

⁷ n1: número de pacientes que alcanzaron una respuesta de EMR y una RC/RCh*; n2: número de pacientes que alcanzaron una RC/RCh* y tuvieron una evaluación posbasal.

Estudio MT103-211

El Estudio MT103-211 fue un estudio abierto, multicéntrico y de un solo grupo. Los pacientes elegibles tenían ≥ 18 años y LLA de precursores de células B recidivante o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (en recaída con una duración de la primera remisión ≤ 12 meses en el primer salvamento, o refractaria o en recaída después de la primera terapia de salvamento, o en recaída en el plazo de los 12 meses desde el TCMH alogénico, y que tenían $\geq 10\%$ de blastos en la médula ósea).

BLINCYTO se administró como una infusión intravenosa continua. Se determinó que la dosis recomendada para este estudio fuera de $9 \mu\text{g}/\text{día}$ en los Días 1 al 7 y de $28 \mu\text{g}/\text{día}$ en los Días 8 al 28 durante el Ciclo 1, y de $28 \mu\text{g}/\text{día}$ en los Días 1 al 28 durante los ciclos posteriores. El ajuste de dosis fue posible en caso de acontecimientos adversos. La población tratada incluyó 185 pacientes que recibieron al menos 1 infusión de BLINCYTO; la mediana de ciclos de tratamiento fue de 2 (rango: 1 al 5). Los pacientes que respondieron a BLINCYTO, pero que recayeron más tarde, tuvieron la opción de volver a ser tratados con BLINCYTO. Entre los pacientes tratados, la mediana de edad fue de 39 años (rango: 18 a 79 años); 63 de 185 (34,1%) habían sido sometidos a un TCMH antes de recibir BLINCYTO, y 32 de 185 (17,3%) habían recibido más de 2 terapias de salvamento previas.

La eficacia se basó en la tasa de remisión completa (RC), la duración de la RC y la proporción de pacientes en RC/RC con EMR negativa y con recuperación hematológica parcial (RC/RCh*) en 2 ciclos de tratamiento con BLINCYTO. En la Tabla 11, se muestran los resultados de eficacia de este estudio. La tasa de TCMH entre aquellos que alcanzaron la RC/RCh* fue de un 39% (30 de 77).

Tabla 11. Resultados de eficacia en pacientes ≥ 18 años con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio MT103-211)

	N = 185		
	RC¹	RCh*²	RC/RCh*
n (%) [IC del 95%]	60 (32,4) [25,7-39,7]	17 (9,2) [5,4-14,3]	77 (41,6) [34,4-49,1]
Respuesta de EMR³			
n1/n2 (%) ⁴ [IC del 95%]	48/60 (80,0) [67,7-89,2]	10/17 (58,8) [32,9-81,6]	58/77 (75,3) [64,2-84,4]
DOR/SLR⁵			
Mediana (meses) (rango)	6,7 (0,46-16,5)	5,0 (0,13-8,8)	5,9 (0,13-16,5)

¹ La RC (remisión completa) se definió como $\leq 5\%$ de blastos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad y con recuperación total del recuento celular sanguíneo periférico (plaquetas $>100.000/\text{microlitro}$ y recuento absoluto de neutrófilos [RAN] $>1.000/\text{microlitro}$).

² La RCh* (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como $\leq 5\%$ de blastos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad y con recuperación parcial del recuento celular sanguíneo periférico (plaquetas $>50.000/\text{microlitro}$ y RAN $>500/\text{microlitro}$).

³ La respuesta de EMR (enfermedad mínima residual) se definió como una EMR mediante PCR $<1 \times 10^{-4}$ (0,01%).

⁴ n1: número de pacientes que lograron una respuesta de EMR y el estado de remisión correspondiente; n2: número de pacientes que lograron el estado de remisión correspondiente. Seis respondedores con RC/RCh* que carecían de datos sobre la EMR se consideraron como no respondedores de EMR.

⁵ La DOR (duración de la respuesta)/SLR (supervivencia libre de recaídas) se definió como el tiempo transcurrido desde la primera respuesta de RC o RCh* hasta la recaída o la muerte, lo que sucediera primero. La recaída se definió como la recaída hematológica (más de un 5% de blastos en la médula ósea luego de la RC) o una recaída extramedular.

Estudio ALCANTARA

La eficacia de BLINCYTO para el tratamiento de la LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia positivo se evaluó en un estudio abierto, multicéntrico y de un solo grupo (Estudio ALCANTARA). Los pacientes elegibles tenían ≥ 18 años y LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia positivo recidivante o refractaria a por lo menos 1 inhibidor de la tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés) de segunda generación o posterior, o intolerante a un TKI de segunda generación, e intolerante o refractaria a mesilato de imatinib.

BLINCYTO se administró a una dosis de 9 $\mu\text{g}/\text{día}$ en los Días 1 al 7 y de 28 $\mu\text{g}/\text{día}$ en los Días 8 al 28 durante el Ciclo 1, y a una dosis de 28 $\mu\text{g}/\text{día}$ en los Días 1 al 28 durante los ciclos posteriores. El ajuste de dosis fue posible en caso de acontecimientos adversos.

La población tratada incluyó 45 pacientes que recibieron al menos una infusión de BLINCYTO; la mediana de ciclos de tratamiento fue de 2 (rango: 1 al 5). En la Tabla 12, se muestran las características demográficas y basales.

Tabla 12. Características demográficas y basales en el Estudio ALCANTARA

Características	BLINCYTO (N = 45)
Edad	
Mediana, años (mín, máx)	55 (23, 78)
≥65 años y <75 años, n (%)	10 (22)
≥75 años, n (%)	2 (4)
Hombres, n (%)	24 (53)
Raza, n (%)	
Asiática	1 (2)
Negra (o afroamericana)	3 (7)
Otra	2 (4)
Blanca	39 (87)
Antecedentes de la enfermedad	
Tratamiento con TKI previo ¹ , n (%)	
1	7 (16)
2	21 (47)
≥3	17 (38)
Terapia de salvamento previa	31 (62)
TCMH alogénico previo ²	20 (44)
Blastos en la médula ósea ³	
≥50% a <75%	6 (13)
≥75%	28 (62)

¹ Número de pacientes que no respondieron a ponatinib = 23 (51%)

² TCMH alogénico = trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas

³ Evaluado a nivel central

La eficacia se basó en la tasa de remisión completa (RC), la duración de la RC y la proporción de pacientes en RC/RC con EMR negativa y con recuperación hematológica parcial (RC/RCh*) en 2 ciclos de tratamiento con BLINCYTO. En la Tabla 13, se muestran los resultados de eficacia del Estudio ALCANTARA. Cinco de los 16 pacientes respondedores (31%) recibieron un TCMH alogénico con RC/RCh* inducida con BLINCYTO. Se documentó una mutación de T315I en 10 pacientes; cuatro alcanzaron la RC en el plazo de 2 ciclos de tratamiento con BLINCYTO.

Tabla 13. Resultados de eficacia en pacientes ≥18 años con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria con cromosoma Filadelfia positivo (Estudio ALCANTARA)

	N = 45		
	RC ¹	RCh* ²	RC/RCh*
n (%)	14 (31)	2 (4)	16 (36)
[IC del 95%]	[18-47]	[1-15]	[22-51]
Respuesta de EMR³			
n1/n2 (%) ⁴	12/14 (86)	2/2 (100)	14/16 (88)
[IC del 95%]	[57-98]	[16, 100]	[62-98]

	N = 45		
	RC ¹	RCh* ²	RC/RCh*
DOR/SLR⁵			
Mediana (meses) (rango)	6,7 (3,6-12,0)	NE ⁶ (3,7-9,0)	6,7 (3,6-12,0)

¹ La RC (remisión completa) se definió como $\leq 5\%$ de blastos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad y con recuperación total del recuento celular sanguíneo periférico (plaquetas $>100.000/\text{microlitro}$ y recuento absoluto de neutrófilos [RAN] $>1.000/\text{microlitro}$).

² La RCh* (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como $\leq 5\%$ de blastos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad y con recuperación parcial del recuento celular sanguíneo periférico (plaquetas $>50.000/\text{microlitro}$ y RAN $>500/\text{microlitro}$).

³ La respuesta de EMR (enfermedad mínima residual) se definió como una EMR mediante PCR $<1 \times 10^{-4}$ (0,01%).

⁴ n1: número de pacientes que lograron una respuesta de EMR y el estado de remisión correspondiente; n2: número de pacientes que lograron el estado de remisión correspondiente. Seis respondedores con RC/RCh* que carecían de datos sobre la EMR se consideraron como no respondedores de EMR.

⁵ La DOR (duración de la respuesta)/SLR (supervivencia libre de recaídas) se definió como el tiempo transcurrido desde la primera respuesta de RC o RCh* hasta la recaída o la muerte, lo que sucediera primero. La recaída se definió como la recaída hematológica (más de un 5% de blastos en la médula ósea luego de la RC) o una recaída extramedular.

⁶ NE = no estimable

Estudio MT103-205

El Estudio MT103-205 fue un estudio abierto, multicéntrico y de un solo grupo realizado en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria (segunda recaída medular o posterior, recaída medular en cualquier momento después de un TCMH alogénico, o refractaria a otros tratamientos, y con $>25\%$ de blastos en la médula ósea). BLINCYTO se administró a una dosis de $5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ en los Días 1 al 7 y de $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ en los Días 8 al 28 durante el Ciclo 1, y a una dosis de $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ en los Días 1 al 28 durante los ciclos posteriores. El ajuste de dosis fue posible en caso de acontecimientos adversos. Los pacientes que respondieron a BLINCYTO, pero que recayeron más tarde, tuvieron la opción de volver a ser tratados con BLINCYTO.

Entre los 70 pacientes tratados, la mediana de edad fue de 8 años (rango: 7 meses a 17 años); 40 de 70 (57,1%) habían sido sometidos a un TCMH alogénico antes de recibir BLINCYTO, y 39 de 70 (55,7%) tenían la enfermedad refractaria. La mediana de ciclos de tratamiento fue de 1 (rango: 1 al 5).

Veintitrés de 70 pacientes (32,9%) alcanzaron una RC/RCh* en el plazo de los primeros 2 ciclos de tratamiento, y 17 de 23 (73,9%) la alcanzaron en el Ciclo 1 de tratamiento. Ver Tabla 14 para conocer los resultados de eficacia de este estudio. La tasa de TCMH entre aquellos que alcanzaron la RC/RCh* fue de un 48% (11 de 23).

Tabla 14. Resultados de eficacia en pacientes <18 años con LLA de precursores de células B y recidivante o refractaria (Estudio MT103-205)

	N = 70		
	RC ¹	RCh* ²	RC/RCh*
n (%) [IC del 95%]	12 (17,1) [9,2-28,0]	11 (15,7) [8,1-26,4]	23 (32,9) [22,1-45,1]
Respuesta de EMR³			
n1/n2 (%) ⁴ [IC del 95%]	6/12 (50,0) [21,1-78,9]	4/11 (36,4) [10,9-69,2]	10/23 (43,5) [23,2-65,5]
DOR/SLR⁵			
Mediana (meses) (rango)	6,0 (0,5-12,1)	3,5 (0,5-16,4)	6,0 (0,5-16,4)

¹ La RC (remisión completa) se definió como ≤5% de blastos en la médula ósea, sin evidencia de blastos circulantes ni enfermedad extramedular, y recuperación total del recuento celular sanguíneo periférico (plaquetas >100.000/microlitro y recuento absoluto de neutrófilos [RAN] >1.000/microlitro).

² La RCh* (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como ≤5% de blastos en la médula ósea, sin evidencia de blastos circulantes ni enfermedad extramedular, y recuperación parcial del recuento celular sanguíneo periférico (plaquetas >50.000/microlitro y RAN >500/microlitro).

³ La respuesta de EMR (enfermedad mínima residual) se definió como una EMR mediante PCR o citometría de flujo <1 × 10⁻⁴ (0,01%).

⁴ n1: número de pacientes que lograron una respuesta de EMR y el estado de remisión correspondiente; n2: número de pacientes que lograron el estado de remisión correspondiente. Un respondedor con RC/RCh* que carecía de datos sobre la EMR se consideró como no respondedor de EMR.

⁵ La DOR (duración de la respuesta)/SLR (supervivencia libre de recaídas) se definió como el tiempo transcurrido desde la primera respuesta de RC o RCh* hasta la recaída o la muerte, lo que sucediera primero. La recaída se definió como la recaída hematológica (más de un 5% de blastos en la médula ósea luego de la RC) o una recaída extramedular.

4.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de blinatumomab es lineal en un rango de dosis de 5 µg/m²/día a 90 µg/m²/día (aproximadamente equivalente a 9 µg/día a 162 µg/día) en pacientes adultos. Luego de la infusión intravenosa continua, se alcanzó la concentración sérica en estado de equilibrio (C_{ss}) en el plazo de un día y permaneció estable con el tiempo. El incremento de la media de los valores de C_{ss} fue aproximadamente proporcional a la dosis en el rango estudiado. En las dosis clínicas de 9 µg/día y 28 µg/día para el tratamiento de la LLA recidivante o refractaria, la media (DE) de C_{ss} fue de 228 (356) pg/mL y de 616 (537) pg/mL, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución medio (DE) estimado basado en la fase terminal (V_z) fue de 4,35 (2,45) L con la infusión intravenosa continua de blinatumomab.

Metabolismo

No se describió la vía metabólica de blinatumomab. Al igual que otros tratamientos con proteínas, se espera que BLINCYTO se degrade en péptidos y aminoácidos pequeños a través de vías catabólicas.

Eliminación

El aclaramiento sistémico medio (DE) estimado con la infusión intravenosa continua en pacientes que recibieron blinatumomab en estudios clínicos fue de 3,11 (2,98) L/h. La media (DE) de la semivida fue de 2,10 (1,41) horas. Se excretaron cantidades insignificantes de blinatumomab en la orina en las dosis clínicas evaluadas.

Sexo, edad y área de superficie corporal

Los resultados de los análisis farmacocinéticos poblacionales indican que la edad (0,62 a 80 años) y el sexo no influyen en la farmacocinética de blinatumomab. El área de superficie corporal (0,4 m² a 2,70 m²) influye en la farmacocinética de blinatumomab; sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de este efecto.

Función hepática anormal

No se realizaron estudios de farmacocinética formales con BLINCYTO en pacientes con función hepática anormal.

Deterioro renal

No se realizaron estudios de farmacocinética formales de blinatumomab en pacientes con deterioro renal.

Los análisis farmacocinéticos mostraron una diferencia de aproximadamente 2 veces en la media de los valores de aclaramiento de blinatumomab entre los pacientes con deterioro renal moderado (aclaramiento de creatinina [CrCL] que oscila entre 30 mL/min y 59 mL/min, N = 21) y los pacientes con función renal normal (CrCL mayor a 90 mL/min, N = 215). Sin embargo, se apreció una variabilidad alta entre pacientes (% de CV de hasta un 96,8%) y los valores de aclaramiento en los pacientes con deterioro renal estuvieron esencialmente dentro del rango observado en los pacientes con una función renal normal. No existe información en pacientes con deterioro renal grave (CrCL inferior a 30 mL/min) ni en pacientes con hemodiálisis.

Interacciones medicamentosas

La elevación transitoria de las citoquinas puede suprimir las actividades de la enzima del CYP450 (ver secciones 3.5 *Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción* y 4.1 *Propiedades farmacodinámicas*).

Poblaciones específicas

Pacientes pediátricos

La farmacocinética de blinatumomab es lineal en un rango de dosis de 5 µg/m²/día a 30 µg/m²/día en pacientes pediátricos. En las dosis recomendadas de 5 y 15 µg/m²/día para el tratamiento de la LLA de precursores de células B en recaída o refractaria, la media (DE) de los valores de concentración en estado de equilibrio (C_{ss}) fueron de 162 (179) y de 533 (392) pg/mL, respectivamente. El volumen de distribución medio (DE) estimado de (V_z), aclaramiento (CL) y semivida terminal (t_{1/2,z}) en el Ciclo 1 fueron de 3,91 (3,36) L/m², de 1,88 (1,90) L/h/m² y de 2,19 (1,53) horas, respectivamente.

4.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad ni de genotoxicidad con blinatumomab.

No se realizaron estudios para evaluar los efectos de blinatumomab sobre la fertilidad. Una molécula murina equivalente no tuvo efectos adversos sobre los órganos reproductores femeninos y masculinos en un estudio de toxicidad de dosis repetidas de 13 semanas de duración realizado en ratones.

5 DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de excipientes

Polvo

Ácido cítrico monohidrato
Hidrocloruro de lisina
Polisorbato 80
Dihidrato de trehalosa
Hidróxido de sodio
Agua para inyección

Solución (estabilizante)

Ácido cítrico monohidrato
Hidrocloruro de lisina
Polisorbato 80
Hidróxido de sodio
Agua para inyección

5.2 Incompatibilidades

BLINCYTO es incompatible con dietilhexilftalato (DEHP) debido a la posibilidad de formación de partículas que generan una solución turbia.

- Utilice bolsas para infusión/casetes de bomba de poliolefina, PVC sin DEHP o etilvinilacetato (EVA).
- Utilice conjuntos de tubos intravenosos de poliolefina, PVC sin DEHP o EVA.

5.3 Precauciones especiales de conservación

Almacenar los viales de BLINCYTO y de Solución estabilizante IV a temperatura de 2°C a 8°C en la caja original para protegerlo de la luz. No congelar.

Los viales de BLINCYTO y de Solución estabilizante IV se pueden conservar durante un máximo de 8 horas a temperatura ambiente (23°C a 27°C) en su caja original para protegerlos de la luz.

5.4 Naturaleza y contenido del envase/presentación

Un vial de dosis única de BLINCYTO (blinatumomab) para inyección de 35 mcg contiene un polvo liofilizado de color blanco a blancuzco estéril y sin conservantes, y

Un vial de dosis única de 10 mL de Solución estabilizante IV contiene una solución incolora a color levemente amarillo, transparente, estéril y sin conservantes.

5.5 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación

Es muy importante seguir estrictamente las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración que se brindan en esta sección para minimizar los errores de medicación (incluidas la dosis subterapéutica y la sobredosis) (ver sección 3.4 - *Errores en la preparación y administración*).

BLINCYTO se puede infundir durante 24 horas (sin conservantes), 48 horas (sin conservantes) o durante 7 días (con conservantes). La elección entre estas opciones de duración de la infusión debe ser realizada por el médico tratante teniendo en cuenta la frecuencia de los cambios de la bolsa de infusión y el peso del paciente. No se recomienda la administración de BLINCYTO como infusión de 7 días en pacientes con un peso inferior a 22 kg.

Para preparación, reconstitución y administración de BLINCYTO:

- Ver sección 5.5 - *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones* después de 24 horas o 48 horas.
- Ver sección 5.5 - *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones* después de 7 días usando la inyección bacteriostática de cloruro de sodio al 0,9%, USP (que contiene alcohol bencílico al 0,9%). Esta opción está disponible para pacientes que pesan 22 kg o más. No se recomienda para pacientes que pesen menos de 22 kg.

Si tiene dudas sobre la reconstitución y preparación de BLINCYTO comuníquese con laboratorio ASOFARMA S.A. teléfono (502) 2327 4888.

Preparación aséptica

Cumpla estrictamente la técnica aséptica cuando prepare la solución para infusión, ya que los viales de BLINCYTO no contienen conservantes antimicrobianos. Para prevenir la contaminación accidental, prepare BLINCYTO de acuerdo con los siguientes estándares asepticos, entre otros:

- Prepare BLINCYTO en una instalación que cumpla con la USP <797>.
- Prepare BLINCYTO en una campana de flujo laminar conforme a la norma ISO Clase 5, o superior.
- Asegúrese de que el área de mezcla cumpla con las especificaciones medioambientales apropiadas, confirmadas mediante el monitoreo periódico.
- Asegúrese de que el personal esté capacitado adecuadamente en relación con la manipulación aséptica y la mezcla de medicamentos oncológicos.
- Asegúrese de que el personal utilice vestimenta protectora y guantes adecuados.
- Asegúrese de desinfectar guantes y superficies.

Contenido del envase

1 envase de BLINCYTO incluye 1 vial de BLINCYTO y 1 vial de Solución estabilizante IV.

- **No utilice la Solución estabilizante IV para la reconstitución de BLINCYTO.** La Solución estabilizante IV se suministra con el envase de BLINCYTO y se utiliza para cubrir la bolsa intravenosa antes de la adición de BLINCYTO reconstituido a fin de evitar la adherencia de BLINCYTO a las bolsas intravenosas y a los tubos intravenosos.
- Puede ser necesario más de 1 envase de BLINCYTO para preparar la dosis recomendada.

Preparación y administración de BLINCYTO como infusión de 24 horas o 48 horas

Reconstituya BLINCYTO con Agua para inyección estéril, USP sin conservantes. No reconstituya los viales de BLINCYTO con la Solución estabilizante IV.

Para purgar el tubo intravenoso, utilice solo la solución en la bolsa que contiene la solución de BLINCYTO preparada FINAL para infusión. No lo purgue con Cloruro de sodio al 0,9% inyectable, USP.

Reconstitución de BLINCYTO para infusión de 24 horas o 48 horas

1. Determine la cantidad de viales de BLINCYTO necesarios para una dosis y la duración de la infusión.
2. Para reconstituir cada vial de BLINCYTO, utilice **3 mL de Agua para inyección estéril, USP sin conservantes** y dirija el agua a lo largo de las paredes del vial de BLINCYTO y no de forma directa al polvo liofilizado. La concentración resultante por vial de BLINCYTO es de 12,5 µg/mL.
 - No reconstituya los viales de BLINCYTO con la Solución estabilizante IV.
3. **Gire suavemente el contenido para evitar el exceso de espuma.**
 - No agite.
4. **Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y decoloración durante la reconstitución y antes de la infusión.** La solución resultante debe ser entre transparente y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla.
 - No utilice la solución si está turbia o se precipitó.

Preparación de la bolsa de infusión de BLINCYTO para infusión de 24 horas o 48 horas

Verifique la dosis prescrita y la duración de la infusión en cada bolsa de infusión de BLINCYTO. A fin de minimizar errores, **utilice los volúmenes específicos descritos en las Tablas 15 y 16 para preparar la bolsa de infusión de BLINCYTO.**

- Tabla 15 para pacientes con un peso de 45 kg o más
 - Tabla 16 para pacientes con un peso inferior a 45 kg
1. **Agregue asépticamente 270 mL de Cloruro de sodio al 0,9% inyectable, USP** a la bolsa intravenosa vacía.
 2. **Transfiera asépticamente 5,5 mL de Solución estabilizante IV** a la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de sodio al 0,9% inyectable, USP. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial con la Solución estabilizante IV no utilizada.

3. **Transfiera asépticamente el volumen requerido de solución de BLINCYTO reconstituido** en la bolsa intravenosa con Cloruro de sodio al 0,9% inyectable, USP y Solución estabilizante IV. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma.
 - Ver Tabla 15 para el volumen específico de BLINCYTO reconstituido que corresponde a los pacientes con un peso de 45 kg o más.
 - Ver Tabla 16 para el volumen específico de BLINCYTO reconstituido que corresponde a los pacientes con un peso inferior a 45 kg (dosis en función del ASC).
 - Deseche el vial con el BLINCYTO no utilizada.
4. En condiciones asépticas, conecte el tubo intravenoso a la bolsa intravenosa con el filtro estéril en línea de 0,2 micras. Asegúrese de que el tubo intravenoso sea compatible con la bomba de infusión.
5. Extraiga el aire de la bolsa intravenosa. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria.
6. **Purgue el tubo intravenoso solo con la solución en la bolsa que contiene la solución de BLINCYTO preparada FINAL para infusión.**
7. Conserve refrigerado a una temperatura de 2°C a 8°C si no se utiliza inmediatamente (ver sección 5.5 - *Conservación de BLINCYTO reconstituido*).

Tabla 15. Para pacientes con un peso de 45 kg o más: Volúmenes para agregar a la bolsa intravenosa

Cloruro de sodio al 0,9% inyectable, USP (volumen inicial)		270 mL		
Solución estabilizante IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24 horas y 48 horas)		5,5 mL		
Duración de la infusión	Dosis	Tasa de infusión	BLINCYTO reconstituido	
			Volumen	Viales
24 horas	9 µg/día	10 mL/hora	0,83 mL	1
	28 µg/día	10 mL/hora	2,6 mL	1
48 horas	9 µg/día	5 mL/hora	1,7 mL	1
	28 µg/día	5 mL/hora	5,2 mL	2

Tabla 16. Para pacientes con un peso inferior a 45 kg: Volúmenes para agregar a la bolsa intravenosa

Cloruro de sodio al 0,9% inyectable, USP (volumen inicial)				270 mL	
Solución estabilizante IV (volumen fijo para infusiones de 24 horas y 48 horas)				5,5 mL	
Duración de la infusión	Dosis	Tasa de infusión	ASC (m²)	BLINCYTO reconstituido	
				Volumen	Viales
24 horas	5 µg/m ² /día	10 mL/hora	1,5-1,59	0,7 mL	1
			1,4-1,49	0,66 mL	1
			1,3-1,39	0,61 mL	1
			1,2-1,29	0,56 mL	1
			1,1-1,19	0,52 mL	1
			1-1,09	0,47 mL	1
			0,9-0,99	0,43 mL	1
			0,8-0,89	0,38 mL	1
			0,7-0,79	0,33 mL	1
			0,6-0,69	0,29 mL	1
			0,5-0,59	0,24 mL	1
			0,4-0,49	0,2 mL	1
24 horas	15 µg/m ² /día	10 mL/hora	1,5-1,59	2,1 mL	1
			1,4-1,49	2 mL	1
			1,3-1,39	1,8 mL	1
			1,2-1,29	1,7 mL	1
			1,1-1,19	1,6 mL	1
			1-1,09	1,4 mL	1
			0,9-0,99	1,3 mL	1
			0,8-0,89	1,1 mL	1
			0,7-0,79	1 mL	1
			0,6-0,69	0,86 mL	1

Cloruro de sodio al 0,9% inyectable, USP (volumen inicial)				270 mL	
Solución estabilizante IV (volumen fijo para infusiones de 24 horas y 48 horas)				5,5 mL	
Duración de la infusión	Dosis	Tasa de infusión	ASC (m²)	BLINCYTO reconstituido	
				Volumen	Viales
			0,5-0,59	0,72 mL	1
			0,4-0,49	0,59 mL	1
48 horas	5 µg/m ² /día	5 mL/hora	1,5-1,59	1,4 mL	1
			1,4-1,49	1,3 mL	1
			1,3-1,39	1,2 mL	1
			1,2-1,29	1,1 mL	1
			1,1-1,19	1 mL	1
			1-1,09	0,94 mL	1
			0,9-0,99	0,85 mL	1
			0,8-0,89	0,76 mL	1
			0,7-0,79	0,67 mL	1
			0,6-0,69	0,57 mL	1
			0,5-0,59	0,48 mL	1
			0,4-0,49	0,39 mL	1
48 horas	15 µg/m ² /día	5 mL/hora	1,5-1,59	4,2 mL	2
			1,4-1,49	3,9 mL	2
			1,3-1,39	3,7 mL	2
			1,2-1,29	3,4 mL	2
			1,1-1,19	3,1 mL	2
			1-1,09	2,8 mL	1
			0,9-0,99	2,6 mL	1
			0,8-0,89	2,3 mL	1
			0,7-0,79	2 mL	1
			0,6-0,69	1,7 mL	1

Cloruro de sodio al 0,9% inyectable, USP (volumen inicial)				270 mL	
Solución estabilizante IV (volumen fijo para infusiones de 24 horas y 48 horas)				5,5 mL	
Duración de la infusión	Dosis	Tasa de infusión	ASC (m ²)	BLINCYTO reconstituido	
				Volumen	Viales
			0,5-0,59	1,4 mL	1
			0,4-0,49	1,2 mL	1

Administración de BLINCYTO para infusión de 24 horas o 48 horas

- Administre BLINCYTO como una infusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante mediante una bomba de infusión. La bomba debe ser programable, bloqueable, no elastomérica, y debe tener una alarma.
- El volumen inicial (270 mL) es mayor que el volumen administrado al paciente (240 mL) para que se pueda purgar el tubo intravenoso y garantizar que el paciente reciba la dosis completa de BLINCYTO.
- Infunda la solución de infusión final preparada con BLINCYTO de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta en la bolsa preparada a una de las siguientes tasas de infusión constantes:
 - Tasa de infusión de 10 mL/hora durante 24 horas, O BIEN
 - Tasa de infusión de 5 mL/hora durante 48 horas
- Administre la solución de infusión final preparada con BLINCYTO utilizando tubos intravenosos que contengan un filtro en línea estéril, no pirogénico, con baja unión a las proteínas, de 0,2 micras. Para obtener información acerca de la administración de la bolsa de 7 días, ver sección 5.5 - *Administración de BLINCYTO como infusión de 7 días*.
- **Nota importante: No lave la línea de infusión de BLINCYTO ni el catéter intravenoso, especialmente cuando cambie las bolsas de infusión. El lavado al cambiar las bolsas o al finalizar la infusión puede dar como resultado la administración de un exceso de dosis, con las consiguientes complicaciones. Cuando se administre mediante un catéter venoso multilumen, infunda BLINCYTO a través de un lumen exclusivo.**
- Al final de la infusión, deseche la solución de BLINCYTO no utilizada en la bolsa intravenosa y los tubos intravenosos, de acuerdo con los requisitos locales.

Preparación y administración de BLINCYTO como infusión de 7 días con Cloruro de sodio al 0,9% bacteriostático inyectable, USP (conservante)

No se recomienda la administración de BLINCYTO como infusión de 7 días en pacientes con un peso inferior a 22 kg (ver secciones 3.4 - *Riesgo de reacciones adversas graves en pacientes pediátricos debido al alcohol bencílico utilizado como conservante* y 3.6 - *Uso pediátrico*).

Utilice Agua para inyección estéril sin conservantes para reconstituir BLINCYTO. No reconstituya los viales de BLINCYTO con la Solución estabilizante IV, USP.

No utilice un filtro en línea con una bolsa de infusión de 7 días.

Purgue el tubo intravenoso solo con la solución en la bolsa que contiene la solución para infusión preparada FINAL. No lo purgue con Cloruro de sodio al 0,9% inyectable, USP.

Reconstitución de BLINCYTO para infusión de 7 días

1. Determine la cantidad de viales de BLINCYTO necesarios para una dosis.
2. Para reconstituir cada vial de BLINCYTO, utilice **3 mL de Agua para inyección estéril, USP sin conservantes** y dirija el agua a lo largo de las paredes del vial de BLINCYTO y no de forma directa al polvo liofilizado. La concentración resultante por vial de BLINCYTO es de 12,5 µg/mL.
 - No reconstituya los viales de BLINCYTO con la Solución estabilizante IV.
3. **Gire suavemente el contenido para evitar el exceso de espuma.**
 - No agite.
4. **Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y decoloración durante la reconstitución y antes de la infusión.** La solución resultante debe ser entre transparente y ligeramente opalescente, entre incolora y ligeramente amarilla.
 - No utilice la solución si está turbia o se precipitó.

Preparación de la bolsa de infusión de BLINCYTO para infusión de 7 días

Verifique la dosis prescrita y la duración de la infusión en cada bolsa de infusión de BLINCYTO. A fin de minimizar errores, **utilice los volúmenes específicos descritos en la Tabla 17 para preparar la bolsa de infusión de BLINCYTO.**

1. Agregue asépticamente **90 mL de Cloruro de sodio al 0,9% bacteriostático inyectable, USP** a la bolsa intravenosa vacía.
2. **Transfiera asépticamente 2,2 mL de Solución estabilizante IV** a la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de sodio al 0,9% bacteriostático inyectable, USP. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial con la Solución estabilizante IV no utilizada.
3. **Transfiera asépticamente el volumen requerido de solución de BLINCYTO reconstituido** en la bolsa intravenosa con Cloruro de sodio al 0,9% bacteriostático inyectable, USP y Solución estabilizante IV. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma.
 - Ver Tabla 17 para conocer el volumen específico de BLINCYTO reconstituido. Deseche el vial con el BLINCYTO no utilizada.
4. **Agregue asépticamente el volumen requerido de Cloruro de sodio al 0,9% inyectable, USP** a la bolsa intravenosa para obtener **un volumen final de 110 mL**. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma.
 - Ver Tabla 17 para el volumen específico de Cloruro de sodio al 0,9% inyectable, USP.
5. En condiciones asépticas, conecte el tubo intravenoso a la bolsa intravenosa.
 - Asegúrese de que el tubo intravenoso sea compatible con la bomba de infusión.
 - **No utilice un filtro en línea para una bolsa de 7 días.**
6. Extraiga el aire de la bolsa intravenosa. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria.
7. **Purgue el tubo intravenoso solo con la solución en la bolsa que contiene la solución de BLINCYTO preparada FINAL para infusión.**
8. Conserve refrigerado a una temperatura de 2°C a 8°C si no se utiliza inmediatamente (ver sección 5.5 - *Conservación de BLINCYTO reconstituido*).

Tabla 17. Para la infusión de 7 días: Volúmenes para agregar a la bolsa intravenosa para 28 µg/día y 15 µg/m²/día

Cloruro de sodio al 0,9% bacteriostático inyectable, USP (volumen inicial)		90 mL			
Solución estabilizante IV (volumen fijo para infusión de 7 días)		2,2 mL			
BLINCYTO reconstituido		El volumen específico se indica a continuación en la tabla.			
Cantidad suficiente (c.s.) con Cloruro de sodio al 0,9% inyectable, USP hasta llegar a un volumen final de 110 mL		El volumen específico se indica a continuación en la tabla.			
Duración de la infusión		7 días			
Tasa de infusión		0,6 mL/hora			
Peso del paciente	Dosis	ASC (m ²)	BLINCYTO reconstituido		Volumen de Cloruro de sodio al 0,9% inyectable, USP necesario para la c.s. hasta llegar a un volumen final de 110 mL
			Volumen	Viales	
Dosis fija					
45 kg o más	28 µg/día	N/A	16,8 mL	6	1 mL
Dosis basada en el ASC					
22 kg a menos de 45 kg	15 µg/m ² /día	1,5-1,59	14 mL	5	3,8 mL
		1,4-1,49	13,1 mL	5	4,7 mL
		1,30-1,39	12,2 mL	5	5,6 mL
		1,20-1,29	11,3 mL	5	6,5 mL
		1,10-1,19	10,4 mL	4	7,4 mL
		1-1,09	9,5 mL	4	8,3 mL
		0,9-0,99	8,6 mL	4	9,2 mL
Inferior a 22 kg	No se recomienda la infusión de 7 días				

Administración de BLINCYTO como infusión de 7 días

- Administre BLINCYTO como una infusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante mediante una bomba de infusión. La bomba debe ser programable, bloqueable, no elástica, y debe tener una alarma.
- El volumen final de la solución de infusión (110 mL) será mayor que el volumen administrado al paciente (100 mL) para que se pueda purgar el tubo intravenoso y garantizar que el paciente reciba la dosis completa de BLINCYTO.
- **No utilice un filtro en línea para una bolsa de 7 días.**
- Infunda la solución de infusión final preparada con BLINCYTO de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta en la bolsa preparada a una tasa de infusión de 0,6 mL/hora durante 7 días.
- **Nota importante: No lave la línea de infusión de BLINCYTO ni el catéter intravenoso, especialmente cuando cambie las bolsas de infusión. El lavado al cambiar las bolsas o al finalizar la infusión puede dar como resultado la administración de un exceso de dosis, con las consiguientes complicaciones. Cuando se administre mediante un catéter venoso multilumen, infunda BLINCYTO a través de un lumen exclusivo.**
- Al final de la infusión, deseche la solución de BLINCYTO no utilizada en la bolsa intravenosa y los tubos intravenosos, de acuerdo con los requisitos locales.

Conservación de BLINCYTO reconstituido

La información en la Tabla 18 indica el tiempo de conservación para el vial de BLINCYTO reconstituido y la bolsa de infusión preparada.

Tabla 18. Tiempo de conservación para el vial de BLINCYTO reconstituido y para la bolsa de infusión de BLINCYTO preparada

	Tiempo de conservación máximo	
	Temperatura ambiente 23°C a 27°C	Refrigerada 2°C a 8°C
Vial de BLINCYTO reconstituido	4 horas	24 horas
Bolsa de infusión de BLINCYTO preparada (sin conservante)	48 horas*	8 días
Bolsa de infusión de BLINCYTO preparada (con conservante)	7 días*	14 días

* El tiempo de conservación incluye el tiempo de infusión. Si la bolsa de infusión de BLINCYTO preparada no se administra dentro de los marcos de tiempo y a las temperaturas indicadas, se debe desechar; no se debe volver a refrigerar.

5.6 INFORMACIÓN DE ASESORÍA PARA EL PACIENTE

Síndrome de liberación de citoquina (SLC)

Advierta a los pacientes sobre el riesgo de SLC y reacciones relacionadas con la infusión, y recomiéndeles que se comuniquen con su profesional sanitario si desarrollan signos y síntomas asociados al SLC o reacciones relacionadas con la infusión (pirexia, fatiga, náuseas, vómitos, escalofríos,

hipotensión, erupción y sibilancia) (ver 3.4 - *Síndrome de liberación de citoquina uso* y 3.8 - *Experiencia en ensayos clínicos*).

Toxicidades neurológicas

Advierta a los pacientes sobre el riesgo de toxicidades neurológicas, y recomiéndeles que se comuniquen con su profesional sanitario si desarrollan signos y síntomas asociados a este acontecimiento (convulsiones, trastornos del habla y confusión) (ver 3.4 - *Toxicidades neurológicas* y 3.8 - *Experiencia en ensayos clínicos*).

Infecciones

Advierta a los pacientes sobre el riesgo de infecciones, y recomiéndeles que se comuniquen con su profesional sanitario si desarrollan signos o síntomas de infección (ver 3.4 - *Infecciones* y 3.8 - *Experiencia en ensayos clínicos*).

Informe a los pacientes sobre la importancia de mantener la piel limpia alrededor del catéter intravenoso para disminuir el riesgo de infección.

Pancreatitis

Advierta a los pacientes sobre el riesgo de pancreatitis, y recomiéndeles que se comuniquen con su profesional sanitario si desarrollan signos o síntomas de pancreatitis, que incluyen dolor de estómago grave y persistente, con o sin náuseas y vómitos (ver 3.4 - *Pancreatitis* y 3.8 - *Experiencia posterior a la comercialización/Efectos no deseados*).

Conducción y realización de tareas de riesgo

Recomiende a los pacientes que se abstengan de conducir y realizar tareas y actividades de riesgo, tales como operar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa, mientras dure la administración de BLINCYTO. Se debe advertir a los pacientes que pueden experimentar acontecimientos neurológicos (ver 3.7 - *Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas*).

Errores en la bomba de infusión

Informe a los pacientes que no deben ajustar la configuración de la bomba de infusión. Cualquier cambio en las funciones de la bomba puede dar como resultado errores en la dosificación. Si existe un problema con la bomba de infusión o con las alarmas de la bomba, los pacientes deben comunicarse con su médico o enfermero de inmediato.

MANTENER FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Titular

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive,
Thousand Oaks, California,
91320 E.U.A.

Fabricado por:

Amgen Technology (Irlanda) Unlimited Company
Pottery Road, Dun Laoghaire
Co. Dublin
Irlanda

Acondicionador secundario: Amgen Manufacturing Limited, Juncos, Puerto Rico, Estados Unidos.

Distribuido por: Asofarma S.A., Guatemala.

6. REFERENCIAS

- Advani AS, Gundacker HM, Sala-Torra O, et al. Southwest Oncology Group Study S0530: a phase 2 trial of clofarabine and cytarabine for relapsed or refractory acute lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol* 2010;151(5):430-434.
- Aguayo A, Cortes J, Thomas D, Pierce S, Keating M, Kantarjian H. Combination therapy with methotrexate, vincristine, polyethylene-glycol conjugated-asparaginase, and prednisone in the treatment of patients with refractory or recurrent acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1999;86:1203-1209.
- Aldoss I, Douer D, Behrendt CE, Chaudhary P, Mohrbacher A, Vrona J, et al. Toxicity profile of repeated doses of PEG-asparaginase incorporated into a pediatric-type regimen for adult acute lymphoblastic leukemia [published online Jun 10 2015]. *Eur J Haematol*. 2015. doi: 10.1111/ejh.12600.
- Aldoss I, Song J, Stiller T, et al. Correlates of resistance and relapse during blinatumomab therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *American Journal of Hematology*. 2017; doi: 10.1002/ajh.24783.
- Aldoss I, Song J. Extramedullary relapse of KMT2A(MLL)-rearranged acute lymphoblastic leukemia with lineage switch following blinatumomab. *Blood*. 2018; Volumen 131, Número 22. DOI 10.1182/blood-2018-02-834911.
- Al-Mulla NA, Chandra P, Khattab M, Madanat F, Vossough P, Torfa E, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia in the Middle East and neighboring countries: a prospective multi-institutional international collaborative study (CALLME1) by the Middle East Childhood Cancer Alliance (MECCA). *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(8):1403-1410.
- Alsamarrai A, Das SL, Windsor JA, Petrov MS. Factors that affect risk for pancreatic disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(10):1635-1644.
- American Cancer Society. Childhood leukemia. 2015. Disponible en: <http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003095-pdf.pdf>. Acceso 10 Junio 2015.
- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. 2014a. Disponible en <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2014/>. Acceso 10 Junio 2015.
- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures: Special Section. 2014b. Disponible en <http://www.cancer.org/research/cancerfactsstatistics/cancerfactsfigures2014/>. Acceso 10 Junio 2015.
- American Cancer Society: Cancer Facts and Figures 2016. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2016. Acceso 12 Octubre 2016.
- Angiolillo AL, Whitlock J, Chen Z, Krailo M, Reaman G. Phase II study of gemcitabine in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia or acute myelogenous leukemia (ADV0022): A Children's Oncology Group Report. *Pediatric Blood & Cancer*. 2006;46:193-197.
- Angiolillo AL, Yu AL, Reaman G, Ingle AM, Secola R, Adamson PC. A phase II study of Campath-1H in children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: A Children's Oncology Group report. *Pediatric Blood & Cancer*. 2009;53:978-983.
- Appelbaum FR, Rosenblum D, Arceci RJ, et al. End points to establish the efficacy of new agents in the treatment of acute leukemia. *Blood*. 2007;109:1810-1816.
- Appelros S and Borgstrom A. Incidence, aetiology and mortality rate of acute pancreatitis over 10 years in a defined urban population in Sweden. *Br J Surg*. 1999; 86(4): 465-470.
- Austin PC, Grootendorst P, Normand SL, Anderson GM. Conditioning on the propensity score can result in biased estimation of common measures of treatment effect: A Monte Carlo study. *Statistics in Medicine*. 2007;26(4):754-768.
- Austin PC. The performance of different propensity score method for estimating marginal hazard ratios. *Statistics in Medicine*. 2013;32(16):2837-2849. DOI: 10.1002/sim.5705
- Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:648-661.

Bader P, Kreyenberg H, Henze GHR, Eckert C, Reising M, Willasch A, et al. Prognostic value of minimal residual disease quantification before allogeneic stem cell transplantation in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia: the ALL-REZ BFM StudyGroup. *J Clin Oncol.* 2009;27:377-384.

Balducci E, Nivaggioni V, Boudjarane J, et al. *Ann Hematol.* (2017); 96:1579-1581. DOI10.1007/s00277-017-3050-6.

Bar M, Wood BL, Radich JP, et al. Impact of minimal residual disease, detected by flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res Treatment.* 2014. Volumen 2014, Artículo ID 421723.

Bargou R, et al. Tumor Regression in Cancer Patients by Very Low Doses of a T Cell-Engaging Antibody. *Science.* 321, 974 (2008); DOI: 10.1126/science.1158545. Barry E, DeAngelo DJ, Neuberger D, Stevenson K, Loh ML, Asselin BL, et al. Favorable outcome for adolescents with acute lymphoblastic leukemia treated on Dana-Farber Cancer Institute Acute Lymphoblastic Leukemia Consortium Protocols. *J Clin Oncol.* 2007;25(7):813-819.

Bassan R and Hoelzer D. Modern therapy of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2011;29:532-543. Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL). *Blood.* 2009;113:4153-4162.

Beldjord, K et al. Oncogenetics and minimal residual disease are independent outcome predictors in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood,* 123 (24) 2739-3749.

Bernardeau M, Auroux J, Cavicchi M, Haioun C, Tsakiris L, Delchier JC. Secondary pancreatic involvement by diffuse large B-cell lymphoma presenting as acute pancreatitis: treatment and outcome. *Pancreatology.* 2002;2:427-430.

Berry, DA et al. Association of minimal residual disease with clinical outcome in pediatric and adult acute lymphoblastic leukemia a meta-analysis. *JAMA Oncology,* 2017: 1-9

Besselink M, van Santvoort H, Freeman M, Gardner T, Mayerle J, Vege SS et al. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2013;13(4 suppl 2):e1-e15.

Bhojwani, D, Pui CH. Relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2013;14:205–217.

Biondi A, Schrappe M, De Lorenzo P, et al. Imatinib after induction for treatment of children and adolescents with Philadelphia-chromosome-positive acute lymphoblastic leukaemia (EsPhALL): a randomised, open-label, intergroup study. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):936-945.

Bishop MR, Logan BR, Gandham S, et al. Long-term outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia after autologous or unrelated donor bone marrow transplantation: a comparative analysis by the National Marrow Donor Program and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Bone Marrow Transplantation.* (2008) 41, 635–642; doi:10.1038/sj.bmt.1705952.

Blincyto [package insert]. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc; 2014. Blincyto [summary of product characteristics]. Cambridge, UK: Amgen Ltd; 2015.

Blincyto®(blinatumomab) [United States Package Insert]. Thousand Oaks, CA: Amgen, Agosto 2016.

Bloomfield CD, Peterson LC, Yunis JJ, Brunning RD. The Philadelphia chromosome (Ph1) in adults presenting with acute leukemia: a comparison of Ph1⁺ and Ph1⁻ patients. *Br J Haematol.* 1977;36(3):347-358.

Bommannan K, Arumugam JR, Sundersingh S, et al. CD19 negative and dim precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemias: real-world challenges in a targeted-immunotherapy era. *Leukemia & Lymphoma.* 2019; <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1625043>

Braig F, Brandt A, Goebeler M, et al. Resistance to anti-CD19/CD3 BiTE in acute lymphoblastic leukemia may be mediated by disrupted CD19 membrane trafficking. *Blood.* 5 Enero 2017; Volumen 129, Número 1. DOI 10.1182/blood-2016-05-718395

Branson M, Whitehead J. Estimating a treatment effect in survival studies in which patients switch treatment. *Stat Med.* 2002;21:2449-2463.

Brischwein K, Parr L, Pflanz S, et al. Strictly target cell-dependent activation of T cells by bispecific single-chain antibody constructs of the BiTE class. *J Immunother.* 2007;30:798-807.

Brookmeyer R, Crowley JA. Confidence Interval for the Median Survival Time. *Biometrics.* 1982;38:29-41.

Bruggemann M, Raff T, Flohr T, et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2006;107:1116-1123.

Bruggemann M, Raff T, Flohr T, Gokbuget N, Nakao M, Droese J. German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2006;107(3):1116-1123.

Bruggemann, M., Raff, T., Flohr, T., Gokbuget, N., Nakao, M., Droese, J., German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic, L. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood*, 2006;107(3):1116-1123. doi: 10.1182/blood-2005-07-2708

Camera A, Annino L, Chiurazzi F, et al. GIMEMA ALL -Rescue 97: a salvage strategy for primary refractory or relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2004;89:145-53.

Chen YG, Huang TY, Hsieh TY, Chen PJ. Acute pancreatitis due to hypercalcemia related to bone metastasis from breast cancer. *QJM.* 2013;106(4):367-369.

Cheson BD, Bennet JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization, of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2003;15:4642-4649.

Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's Lymphomas. *J Clin Oncol.* 1999; 17:1244-1253.

Cheson BD. The International Harmonization Project for Response Criteria in Lymphoma Clinical Trials. *Hematol Oncol Clin N Am* 21 (2007); 841-854.

Chessells JM, Veys P, Kempski H. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2003;123:396-405.

Chung S, Chen KY, Xirasagar S, Tsai MC, Lin HC. More than 9-times increased risk for pancreatic cancer among patients with acute pancreatitis in Chinese population. *Pancreas.* 2012;41(1):142-146.

Clolar. Prescribing Information. Disponible en: <http://products.sanofi.us/clolar/clolar.html>. Accessed 15 Junio 2015.

Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika.* 1934;26(4):404-413.

Cole SR, Hernan MA. Adjusted survival curves with inverse probability weights. *Computer Methods and Programs in Biomedicine.* 2004;75:45-49.

Conter V, Rizzari C, Sala A, Chiesa R, Citterio M, Bondi A. Acute lymphoblastic leukemia. [Internet] Orphanet Encyclopedia. Diciembre 2004. Disponible en <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-ALL.pdf> [Accessed Diciembre 18, 2015].

Cortes JE, Kantarjian HM. Acute lymphoblastic leukemia. A comprehensive review with emphasis on biology and therapy. *Cancer.* 1995;76(12):2393-2417.

Couban S, Savoie L, Abou Mourad Y, et al. Evidence-based guidelines for the use of tyrosine kinase inhibitors in adults with Philadelphia chromosome-positive or bcr-abl-positive acute lymphoblastic leukemia: a Canadian consensus. *Curr Oncol.* 2014;21(2):265-309.

Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) Working Group VI. Management of safety information from clinical trials. CIOMS: Geneva, Switzerland, 2005.

Coustan-Smith E, Gajjar A, Hijiya N, Razzouk BI, Ribeiro RC, Rivera GK, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia after first relapse. *Leukemia.* 2004;18(3):499-504.

Cytosan [package insert]. Deerfield, IL: Baxter Healthcare Corporation; 2013. Decadron [package insert]. Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc; 2004.

Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med.* 2004;116(8):546-554.

Davidson MB, Thakkar S, Hix JK, et al. Pathophysiology, clinical consequences, and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med.* 2004;116(8):546-554.

De Vos A, Forero-Torres A, Ansell S, et al. A phase II study of dacetuzumab (SGN-40) in patients with relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) and correlative analyses of patient-specific factors. *J Hematol Oncol.* 2014;7:44-53.

Denys B, Homburg C, et al. Improved flow cytometric detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*(2013) 27, 635–641; doi:10.1038/leu.2012.231.

Dhedin N, et al. Role of allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Ph-negative acute lymphoblastic leukemia. *Am Soc Hematology*:2015.

Di Bona E, Pogliani E, Rossi G, et al. Transplant-finalized salvage of adult acute lymphoblastic leukemia: results of a mitoxantrone-and methotrexate-based regimen in 36 patients. *Leuk Lymphoma.* 2005; 46:879-84.

Dorantes-Acosta E, Pelayo R. Lineage Switching in Acute Leukemias: A Consequence of Stem Cell Plasticity?. *Bone Marrow Research.* Volumen 2012; Article ID 406796. doi:10.1155/2012/406796.

Dreier T, Baeuerle PA, Fichtner I, et al. T cell costimulus-independent and very efficacious inhibition of tumor growth in mice bearing subcutaneous orleukemic human B cell lymphoma xenografts by a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody construct. *J Immunol.* 2003;170:4397-4402.

Dreier T, Lorenczewski G, Brandl C, et al. Extremely potent, rapid and costimulation-independent cytotoxic T-cell response against lymphoma cells catalyzed by a single-chain bispecific antibody. *Int J Cancer.* 2002;100:690-697.

Duffner U, Abdel-Mageed A, Younge J, et al. The possible perils of targeted therapy. *Leukemia.*(2016); 30, 1619–1621; doi:10.1038/leu.2016.18.

Eden OB, Shaw MP, Lilleyman JS, Richards S. Non-randomised study comparing toxicity of Escherichia coli and Erwinia asparaginase in children with leukaemia. *Medical and pediatric oncology.* 1990;18(6):497-502. Elspar [package insert].

Deerfield, IL: Lundbeck; 2013. European Medicines Agency (EMA). Evoltra (clofarabine) authorisation details, 2006. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000613/human_med_000773.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95/Rev.4, Diciembre 2012.

Ezoe S. Secondary Leukemia Associated with the Anti-Cancer Agent, Etoposide, a Topoisomerase II Inhibitor. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2012, 9, 2444-2453

Faderl S, Thomas DA, O'Brien S, et al. Augmented hyper-CVAD based on dose intensified vincristine, dexamethasone, and asparaginase in adult acute lymphoblastic leukemia salvage therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011;11:54-9.

FDA Guidance for industry: Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. 2007 FDA Public workshop on minimal residual disease. 2012

Federico E, Falconi M, Zuodar G, Falconieri G, Puglisi F. B-Cell Lymphoma Presenting as Acute Pancreatitis. *Pancreatology.* 2011;11:553-556.

Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood.* 2007;109:944-950.

Fielding AK. Current therapeutic strategies in adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2011;25:1255-1279.

Fielding AK. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: a broader range of options, improved outcomes, and more therapeutic dilemmas. *ASCO Educational Book,* asco.org/edbook. 2015;e352-e359.

Flores-Calderon J, Exiga-Gonzalez E, Moran-Villota S, Martin-Trejo J, Yamamoto-Nagano A. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia treated with L-asparaginase. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(10):790-793.

Fournier E, Inchiappa L, Delattre C, et al. Increased risk of adverse acute myeloid leukemia after anti-CD19-targeted immunotherapies in KMT2A-rearranged acute lymphoblastic leukemia: a case report and review of the literature. *Leukemia & Lymphoma.* 2019, Vol. 60, No. 7, 1827–1830 <https://doi.org/10.1080/10428194.2018.1562185>

Franklin JL, Seibel NL, Krailo M, Fu C, Adamson P, Reaman G. Phase 2 study of docetaxel in the treatment of childhood refractory acute leukemias: A Children's Oncology Group report. *Pediatric Blood & Cancer.* 2008;50:533-536.

Freyer DR, Devidas M, La M, et al. Postrelapse survival in childhood acutelymphoblastic leukemia is independent of initial treatment intensity: a report from the Children's Oncology Group. *Blood.* 2011;117(11):3010-3015.

Furst DE. Serum immunoglobulins and risk of infection: How low can you go? *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2009;39(1):18-29.

Gardner R, Finney O, Annesley C, Brakke H et al. Intent-to-treat leukemia remission by CD19 CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood.* 2017;129(25):3322-3331

Gardner R, Wu D, Cherian S, Fang M et al. Acquisition of a CD19-negative myeloid phenotype allows immune escape of MLL-rearranged B-ALL from CD19 CAR-T-cell therapy. *Blood.* 2016;127(20):2406-2410

Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, et al. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer.* 2011;47(17):2493-2511.

Gaynon PS. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and relapse. *Br J Haematol.* 2005;131:579-587.

Gibb A, Jones C, Bloor A et al. Brentuximab vedotin in refractory CD30⁺ lymphomas: a bridge to allogeneic transplantation in approximately one quarter of patients treated on a Named Patient Programme at a single UK center. *Hematologica.* 2013;98: 611-614.

Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Adameczyk-Cioch M, et al. Fludarabine, cytarabine, and mitoxantrone (FLAM) for the treatment of relapsed and refractory adult acute lymphoblastic leukemia. A phase study by the Polish Adult Leukemia Group (PALG). *Ann Hematol.* 2006;85(10):717-722.

Giona F, Annino L, Rondelli R, et al. Treatment of adults with acute lymphoblastic leukaemia in first bone marrow relapse: results of the ALL R-87 protocol. *Br J Haematol.* 1997;97:896-903.

Gleevec[®] (imatinib mesylate) [Prospecto Estados Unidos. Novartis Pharmaceuticals Corporation East Hanover, New Jersey: Enero 2015

Gleevec[®] (imatinib mesylate) [United States Package Insert]. Novartis Pharmaceuticals Corporation; East Hanover, NJ: Septiembre 2016.

Goebeler ME, Bargou R. Blinatumomab: a CD19/CD3 bispecific T cell engager (BiTE) with unique anti-tumor efficacy. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(5):1021-1032.

Gökbuğet N, Hoelzer D. Treatment of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Semin Hematol.* 2009;46:64-75.

Gökbuğet N, Hoelzer D. Salvage therapy of adult acute lymphoblastic leukemia. In: Faderl S, Kantarjian H, eds. *Leukemias: Principles and Practice of Therapy.* Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2011, Chapter 17.

Gokbuget N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, German Multicenter Study Group for Adult Acute Lymphoblastic, L. (2012). Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. *Blood.* 2012;120(9):1868-1876. doi: 10.1182/blood-2011-09-377713

Gökbuğet N, Stanze D, Beck J, et al. Outcome of relapsed adult lymphoblastic leukemia depends on response to salvage chemotherapy, prognostic factors and performance of stem cell transplantation. *Blood.* Prepublished online 4 April 2012; doi:10.1182/blood 2011 12 399287, 2012;120:2032-2041.

Gokbuget, N, Zugmaier G, Klinger M, et al. Long-term relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab for the treatment of patients with minimal residual disease in B-lineage acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2017; 102:e134. doi:10.3324/haematol.2016.153957.

Gokbuget, N. How I treat older patients with ALL. *Blood*, 2013; 122(8), 1366-1375. doi: 10.1182/blood-2012-07-3790162013

Goldacre M. Demography of aging and the epidemiology of gastrointestinal disorders in the elderly. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*. 2009;23: 793-804.

Goldstone A, Richards S, Lazarus H, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008;111:1827-1833.

Gore L, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R et al. Survival after blinatumomab treatment in pediatric patients with relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic Leukemia. *Blood Cancer Journal*(2018) 8:80; 1-7

Grupp SA, Kalos M, Barrett D, et al. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368:1509-1518.

Gupta P and al-Kawas F. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Management. *American Academy of Family Physicians*. 1995;52(2): 435-443.

Haddox CL, Mangaonkar AA, Chen D, Shi M et al. Blinatumomab-induced lineage switch of B-ALL with t(4:11) (q21;q23) KMT2A/AFF1 into an aggressive AML: pre-and post-switch phenotypic, cytogenetic and molecular analysis. *Blood Cancer Journal* (2017) 7, e607;1-3

Hahn T, Wall D, Camitta B, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute lymphoblastic leukemia in adults: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12:1-30.

Handgretinger R, Zugmaier G, Henze G, Kreyenberg H, Lang P, von Stackelberg A. Complete remission after blinatumomab-induced donor T-cell activation in three pediatric patients with post-transplant relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2011;25:181-184.

Health Canada, Clolar(clofarabine) Summary Basis of Decision, □121874, 2009. Disponible en :http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drugmed/sbd_smd_2009_clolar_121874-eng.pdf

Henze G, Fengler R, Hartmann R, et al. Six-year experience with a comprehensive approach to the treatment of recurrent childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL-REZ BFM 85). A relapse study of the BFM group. *Blood*. 1991;78(5):1166-1172.

Hernan MA, Brumback B, Robins JM. Marginal Structural Models to Estimate the Causal Effect of Zidovudine on the Survival of HIV-Positive Men. *Epidemiology*. 2000;11:561-570

Hiemenz J, and Munker R. Supportive Care in Hematology. *Contemporary Hematology: Modern Hematology, Second Edition*. 2007.

Hijazi Y, Klinger K, Schub A, et al. Exposure-Pharmacodynamic Response Relationship of Blinatumomab in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Onc*. 2013 ASCO proceeding (abstract □3051)

Hijazi Y, Klinger M, Schub A, et al, *Amer Soc Clin Onco*. 2013 (poster 3051)

Hirano K. et.al. Efficient estimation of average treatment effects using the estimated propensity score. *Econometrica*: 2003: 71 (4) 1161-1189

Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, Buchner T, Ganser A, Heil G, et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood*, . 1988;71(1):123-131.

Hoelzer D. et.al. Acute lymphoblastic leukemia in adult patients: ESMO clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*: 2016 (69-82).

Hoelzer D. Monitoring and Managing Minimal Residual Disease in Acute Lymphoblastic Leukemia. In *ASCO.org/edbook*. 2013.

Hoffmann P, Hofmeister R, Brischwein K, et al. Serial killing of tumor cells by cytotoxic T cells with a CD19-/CD3-bispecific single-chain antibody construct. *Int J Cancer*. 2005;115:98-104.

Holowiecki J, Krawczyk-Kulis M, Giebel S, et al. Status of minimal residual disease after induction predicts outcome in both standard and high-risk Ph-negative adult acute lymphoblastic leukaemia: The Polish Adult Leukemia Group ALL 4-2002 MRD Study. *Br J Haematol.*2008;142:227-237.

Horton TM, Pati D, Plon SE, et al. A phase 1 study of the proteasome inhibitor bortezomib in pediatric patients with refractory leukemia: a Children's Oncology Group study. *Clinical Cancer Research.* 2007a;13:1516-1522.

Horton TM, Thompson PA, Berg SL, et al. Phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of temozolomide in pediatric patients with refractory or recurrent leukemia: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2007b;25:4922-4928.

Howell PB, Walters PE, Donowitz GR, Farr BM. Risk Factors for Infection of Adult Patients with Cancer Who Have Tunnelled Central Venous Catheters. *Cancer.* 1995;75(6):1367-1375.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/basado en información de marketing sometida SEER en Noviembre 2013, publicada en SEER sitio web , Abril 2014.

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al (eds).SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute.Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, basado en Novimbre 2011 información sometida SEER, publicada en SEER web site, Abril 2012.

Hu T, Murdaugh R and Nakada D. Transcriptional and Microenvironmental Regulation of Lineage Ambiguity in Leukemia. *Front. Oncol.* 2017;7:268;1-7

Huang S-M, Zhao H, Lee J-I, et al. Therapeutic Protein-Drug Interactions and Implications for Drug Development. *Clin Pharm and Ther.* 2010;87:497-503.

Hussain A, Adnan A, El-Hasani S. Small cell carcinoma of the lung presented as acute pancreatitis. Case report and review of the literature. *JOP.* 2012;13(6):702-704.

Iclusig (ponatinib), [United States Package Insert], ARIAD Pharmaceuticals, Inc. 26 Landsdowne Street Cambridge, MA. Junio 2016

Imbens, GW. Nonparametric estimation of average treatment effects under exogeneity: a review. *Review of Economics and Statistics.* 2004;86: 4-29.

Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2013;381(9881):1943-1955.International Conference on Harmonisation (ICH). E11. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population. Julio 2000.

International Conference on Harmonisation (ICH). E6 (R1). Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Guideline for Good Clinical Practice. Junio 1996.

International Conference on Harmonization (ICH). E14. Note for Guidance on the clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs. Octubre 2005.

Jabbour E, Düll J, Yilmaz M, Houry J et al. Outcome of Patients with Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia after Blinatumomab Failure: No Change in the Level of CD19 Expression. *American Journal of Hematology;* 2018;doi: 10.1002/ajh.24987;1-12

Jabbour E, et.al. Differential impact of minimal residual disease negativity according to the salvage status in patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer.* 2017: 294-302.

Jacoby E, Nguyen S, Fountaine T, Welp K et al.CD19 CAR immune pressure induces B-precursor acute lymphoblastic leukaemia lineage switch exposing inherent leukaemic plasticity. *Nature Communications*2016;7:12320; DOI: 10.1038/ncomms12320

Jeha S, Gaynon P, Razzouk B, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2006;24:1917-1923.

Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-induced acute pancreatitis: a review. *The Ochsner J.* 2015;15(1).45-51.

Juzenas S, Venkatesh G, Ubenthal M, Hoepfner M et al. A comprehensive, cell specific microRNA catalogue of human peripheral blood. *Nucleic Acids Research,* 2017, Vol. 45, No.16;9290–9301

Kang H, Wilson CS, Harvey RC, Chen IM, Murphy MH, et al. Gene expression profiles predictive of outcome and age in infant acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. *Blood*. 2012;119(8):1872-1881.

Kang SP, Saif MW. Infusion-related and hypersensitivity reactions of monoclonal antibodies used to treat colorectal cancer-identification, prevention, and management. *J Support Oncol*. 2007;9:451-457.

Kanno K, Hikichi T, Saito K, Watanabe K, Takagi T, Shibukawa G. A case of esophageal small cell carcinoma associated with hypercalcemia causing severe acute pancreatitis. *Fukushima J Med Sci*. 2007;53(1): 51-60.

Kantarjian H, Stein A, Gokbuget N, Fielding A et al. Blinatumomab versus Chemotherapy for Advanced Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med* 2017;376:836-47.

Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Inotuzumab ozogamicin, an anti-CD22-alechemycin conjugate, for refractory and relapsed acute lymphocytic leukaemia: a phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2012;13:403-11.

Kantarjian H, Thomas D, Ravandi F, et al. Defining the course and prognosis of adults with acute lymphocytic leukemia in first salvage after induction failure or short first remission duration. *Cancer*. 2010;116:5568-5574.

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-481.

Kappers-Klunne M, Degener J, Stijnen T, Abels J. Complications From Long-Term Indwelling Central Venous Catheters in Hematologic Patients With Special Reference to Infection. *Cancer*. 1989;64:1747-1752.

Karawajew L, Dworzak M, Ratei R, et al. Minimal residual disease analysis by eight-color flow cytometry in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2015; 100(7). doi:10.3324/haematol.2014.116707.

Katz, AJ et al. Acute lymphoblastic leukemia: an assessment of international incidence, survival and disease burden. *Cancer Causes Control*. 2015: 26 (1627-1642).

Kearney SL, Dahlberg SE, Levy DE, Voss SD, Sallan SE, Silverman LB. Clinical course and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia and asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(2):162-167.

Keene DL, Legare C, Taylor E, Gallivan J, Cawthorn GM, Vu D. Monoclonal antibodies and progressive multifocal leukoencephalopathy. *Can J Neurol Sci*. 2011;38:565-571

Klinger M, Brandl C, Zugmaier G, et al. Immunopharmacologic response of patients with B-lineage acute lymphoblastic leukemia to continuous infusion of T cell-engaging CD19/CD3-bispecific BiTE antibody blinatumomab. *Blood*. 2012;119:6226-6233.

Knoderer HM, Robarge J, Flockhart DA. Predicting asparaginase-associated pancreatitis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49(5):634-9.

Ko RH, Ji L, Barnette P, et al. Outcome of patients treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a Therapeutic Advances in Childhood Leukemia Consortium study. *J Clin Oncol*. 2010;28:648-654.

Koller CA, Kantarjian HM, Thomas D, et al. The hyper-CVAD regimen improves outcome in relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1997; 11:2039-44.

Koyama T et al. Proper inference from Simon's two-stage designs. *Statistics in Medicine*. 2008: 27 (3145-3154).

Kozlowski P, Astrom M, Ahlberg L, et al. High curability via intensive reinduction chemotherapy and stem cell transplantation in young adults with relapsed acute lymphoblastic leukemia in Sweden 2003-2007. *Haematologica*. 2012; 97:1414-21.

Lan KK, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika*. 1983;70:659-663.

Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet*. 2015;386(9988):85-96.

Lankisch PG, Karimi M, Bruns A, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Temporal trends in incidence and severity of acute pancreatitis in Luneburg County, Germany: a population-based study. *Pancreatol*. 2009; 9:420-426.

Larson RA, Dodge RK, Burns CP, et al. A five-drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: cancer and leukemia group B study 8811. *Blood*. 1995;85(8):2025-2037.

Larson RA, Fretzin MH, Dodge RK, Schiffer CA. Hypersensitivity reactions to L-asparaginase do not impact on the remission duration of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 1998;12(5):660-665.

Lauten M, Mörücke A, Beier R, et al. Prediction of outcome by early bone marrow response in childhood acute lymphoblastic leukemia treated in the ALL-BFM 95 trial: differential effects in precursor B-cell and T-cell leukemia. *Haematologica*. 2012;97(7):1048-1056.

Lee BK, Lessler J, Stuart EA. Weight trimming and propensity score weighting. *PLoS One*. 2010;6(3):e18174.

Lee DW, Kochenderfer JN, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. www.thelancet.com Vol 385 February 7, 2015.

Lee JH, Krishna SG, Singh A, Ladha HS, Slack RS, Ramireddy S, et al. Comparison of the utility of covered metal stents versus uncovered metal stents in the management of malignant biliary strictures in 749 patients. *Gastrointestinal Endoscopy*. 2013;78(2):312-324.

Lee JY et al. Alternative approaches to evaluating the impact of local control on survival. *Am J Clin Oncol*. 1982; 5:281-284.

Lewis D, Tu W. The physiologic immunodeficiency of immaturity. In: Steihm ER, Och HD, Winkelstein JA, eds. *Immunologic Disorders in Infants and Children*. Philadelphia, PA: Elsevier, Sanders; 2004;687-760.

Liew E, Atenafu EG, Schimmer AD, et al. Outcomes of adult patients with relapsed acute lymphoblastic leukemia following frontline treatment with a pediatric regimen. *Leuk Res*. 2012;36:1517-20.

Liu C, Pei D, Devidas M, et al. Risk factors for acute pancreatitis in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2013;122(21):3868.

Loffler A, Kufer P, Lutterbuse R, et al. A recombinant bispecific single-chain antibody, CD19 x CD3 induces rapid and high lymphoma-directed cytotoxicity by unstimulated T lymphocytes. *Blood*. 2000;95:2098-2103.

Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis. *Current Gastroenterology Reports*. 2009;11:97-103.

Ludwig WD, Reiter A, Löffler H et al. Immunophenotypic features of childhood and adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): experience of the German Multicentre Trials ALL-BFM and GMALL. *Leuk Lymphoma*. 1994;13:71-76.

Lussana F, Intermesoli T, Gianni F, et al. Achieving molecular remission before allogeneic stem cell transplantation in adult patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: impact on relapse and long-term outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(11):1983-1987.

Mandema JW, Gibbs M, Boyd RA, Wada DR, Pfister M. Model-based meta-analysis for comparative efficacy and safety: application in drug development and beyond. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(6):766-769.

Mann G, Cazzaniga G, van der Velden VH, et al. Acute lymphoblastic leukemia with t(4;11) in children 1 year and older: The 'big sister' of the infant disease? *Leukemia*. 2007;21(4):642-646.

Marqibo (vinCRISTine sulfate LIPOSOME injection) [Prospecto Estados Unidos], Talon Therapeutics, Inc., South San Francisco, CA. Agosto 2012.

Marqibo Prescribing Information. Disponible en: <http://www.marqibo.com>. Acceso 08 Marzo 2014.

Martell MP, Atenafu EG, Minden MD, et al. Treatment of elderly patients with acute lymphoblastic leukaemia using a paediatric-based protocol. *Br. J. Haematol*. 2013;163:458-464.

Martinelli G, Boissel N, Chevallier P, Ottmann O et al. Complete Hematologic and Molecular Response in Adult Patients With Relapsed/Refractory Philadelphia Chromosome-Positive B-Precursor Acute Lymphoblastic Leukemia Following Treatment With Blinatumomab: Results From a Phase II, Single-Arm, Multicenter Study. *J Clin Oncol* 2017;35:1795-1802.

Martino R, Bellido M, Brunet S, et al. Intensive salvage chemotherapy for primary refractory or first relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: results of a prospective trial. *Haematologica*.1999;84:505-510.

Maude S, Frey N, Shaw P, Aplenc R et al. Chimeric Antigen Receptor T Cells for Sustained Remissions in Leukemia. *N Engl J Med*2014;371:1507-17.

Maude S, Teachey D, Rheingold S, Shaw P et al. Sustained remissions with CD19-specific chimeric antigen receptor (CAR)-modified T cells in children with relapsed/refractory ALL. *Journal of Clinical Oncology*. 2017; DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.3011.

Mazza JJ, Leong T, Rowe JM, et al. Treatment of adult patients with acute lymphocytic leukemia in relapse. *Leuk Lymphoma*. 1996;20:317-9.

Mejstříková E, Hrusak O, Borowitz M, Whitlock J et al. CD19-negative relapse of pediatric B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia following blinatumomab treatment. *Blood Cancer Journal*(2017) 7:659:1-5

Moghrabi A, Levy DE, Asselin B, Barr R, Clavell L, Hurwitz C, et al. Results of the Dana-Farber Cancer Institute ALL Consortium Protocol 95-01 for children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2007;109(3):896-904.

Moorman AV, Chilton, L, Wilkinson J, Ensor HM, Brown N, Proctor SJ. A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;115(2):206–214.

Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M. Adult Leukaemia Working Party, MRCNCRI. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*. 2007;109(8):3189-3197. doi: 10.1182/blood-2006-10-051912

Morales-Oyarvide V, Mino-Kenudson M, Ferrone CR, Gonzalez-Gonzalez LA, Warshaw AL, Lillemoie KD, et al. Acute pancreatitis in intraductal papillary mucinous neoplasms: a common predictor of malignant intestinal subtype. *Surgery*. 2015;158(5):1219-1225.

Mueller K, Waldron E, Grupp S, Levine J et al. Clinical Pharmacology of Tisagenlecleucel in B-cell Acute Lymphoblastic Leukemia. *Clin Cancer Res*; 2018; 24(24); 6175–84.

Nagel I, Bartels M, Duell J, Oberg H et al. Hematopoietic stem cell involvement in BCR-ABL1-positive ALL as a potential mechanism of resistance to blinatumomab therapy. *Blood*. 2017;130(18):2027-2031

Nagorsen D, Baeuerle PA. Immunomodulatory therapy of cancer with T cell-engaging BiTE antibody blinatumomab. *Exp Cell Res*. 2011;317:1255-1260.

Nagura E, Kimura K, Yamada K, Ohta K, Maekawa T, Takaku F, et al. Nationwide randomized comparative study of daunorubicin and aclarubicin in combination with behenoyl cytosine arabinoside, 6-mercaptopurine, and prednisolone for previously untreated acute myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1994;34(1):23-29.

Narayanan S et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Oncology Hematology*. 2012: 81(94-102).

National Cancer Institute (NCI). Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment-for health professionals (PDQ), 2015. Disponible en: <http://www.cancer.gov/types/leukemia/hp/child-all-treatment-pdq>. Acceso 04 Noviembre 2015.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Lymphoblastic Leukemia. NCCN.org, Version 1.2016.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Lymphoblastic Leukemia. NCCN.org, Version 1.2017.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology, Acute Lymphoblastic Leukemia. NCCN.org, Version 1.2018.

Neale GAM, Coustan-Smith E, Stow P, et al. Comparative analysis of flow cytometry and polymerase chain reaction for the detection of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. (2004) 18, 934–938. doi:10.1038/sj.leu.2403348.

Nellan A and Lee D. Paving the road ahead for CD19 CAR T-cell therapy. *Curr Opin Hematol*2015, 22:516–520

Nitsche CJ, Jamieson N, Lerch MM, Mayerle JV. Drug induced pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;24:143-55.

O'Brien PC, Fleming TR. A multiple testing procedure for clinical trials. *Biometrics.* 1979;35:549-556.

O'Brien S, Schiller G, Lister J, et al. High-dose vincristine sulfate liposome injection for advanced, relapsed, and refractory adult Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2013; 31(6):676-683.

O'Brien S, Thomas D, Ravandi F, et al. Outcome of adults with acute lymphocytic leukemia after second salvage therapy. *Cancer.* 2008;113:3186-3191.

Oberley M, Gaynon P, Bhojwani D, Pulsipher M et al. Myeloid lineage switch following chimeric antigen receptor T-cell therapy in a patient with TCF3-ZNF384 fusion-positive B-lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65:e27265:1-5

Offner S, Hofmeister R, Romaniuk A, Kufer P, Baeuerle PA. Induction of regular cytolytic T cell synapses by bispecific single-chain antibody constructs on MHC class I-negative tumor cells. *Mol Immunol.* 2006;43:763-771.

Oriol A, Vives S, Hernandez-Rivas JM, et al. Outcome after relapse of acute lymphoblastic leukemia in adult patients included in four consecutive risk-adapted trials by the PETHEMA Study Group. *Haematologica.* 2010;95:589-596.

Orlando E, Han X, Tribouley C, Wood P et al. Genetic mechanisms of target antigen loss in CAR19 therapy of acute lymphoblastic leukemia. *Nature Medicine.* 2018;24: 1504–1506

Parker C, Waters R, Leighton C, Hancock J, Sutton R, Moorman AV, et al. Effect of mitoxantrone on outcome of children with first relapse of acute lymphoblastic leukaemia (ALL R3): an open-label randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9757):2009-2017.

Patel B, Rai L, Buck G, et al. Minimal residual disease is a significant predictor of treatment failure in non T-lineage adult acute lymphoblastic leukaemia: Final results of the international trial UKALL XII/ECOG2993. *Br J Haematol.* 2010;148:80-89.

Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology.* 2012;143(5):1179-1187.

Peterson JL, Vallow LA, Johnson DW, Heckman MG, Diehl NN, Smith AA, et al. Complications after 90Y microsphere radioembolization for unresectable hepatic tumors: an evaluation of 112 patients. *Brachytherapy.* 2013;12(6):573-579.

Place AE, Stevenson KE, Vrooman LM, Harris MH, Hunt SK, O'Brien JE, et al. Intravenous pegylated asparaginase versus intramuscular native *Escherichia coli*-asparaginase in newly diagnosed childhood acute lymphoblastic leukaemia (DFCI 05-001): a randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2015;16(16):1677-90.

Plitnik, L, Herzyk, D. *Nonclinical Development of Novel Biologics, Biosimilars, Vaccines and Specialty Biologics.* 1st ed. Elsevier Academic Press; 2013.

Plourde PV, Jeha S, Hijiya N, Keller FG, Silverman LB, Rheingold SR, et al. Safety profile of asparaginase *Erwinia chrysanthemi* in a large compassionate-use trial. *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(7):1232-1238.

Porcher R et al. What inference for two-stage phase II trials? *BMC Medical Res Methodology.* 2012: 12:117.

Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2006;354:166-178.

Pui CH, Jeha S. New therapeutic strategies for the treatment of acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6:149-165.

Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet.* 2008;371:1030-1043.

Qinga X, Panosyan B, Yuea C, Jia P et al. Therapy-related myeloid neoplasm in an 18-year-old boy with B-lymphoblastic leukemia. *Experimental and Molecular Pathology* 103 (2017) 263–266

Radich JP. Molecular measurement of minimal residual disease in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2002;15(1):91-103.

Raetz EA, Bhatla T. Where do we stand in the treatment of relapsed acute lymphoblastic leukemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;129-136.

Raff T, Gokbuget N, Luschen S, et al. Molecular relapse in adult standard-risk ALL patients detected by prospective MRD monitoring during and after maintenance treatment: data from the GMALL 06/99 and 07/03 trials. *Blood*. 2007;109:910-915.

Raja RA, Schmiegelow K, Albertsen BK, Prunsild K, Zeller B, Vaitkeviciene G, et al. Asparaginase-associated pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukaemia in the NOPHO ALL2008 protocol. *Br J Haematol*. 2014;165(1):126-133.

Raja RA, Schmiegelow K, Frandsen TL. Asparaginase-associated pancreatitis in children. *Br J Haematol*. 2012;159(1):18-27.

Raponi S, De Propriis MS, Intoppa S et al. Flow cytometric study of potential target antigens (CD19, CD20, CD22, CD33) for antibody-based immunotherapy in acute lymphoblastic leukemia: analysis of 552 cases. *Leuk Lymphoma*. 2011;52:1098-1107.

Ravandi F. Managing Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: role of tyrosine kinase inhibitors. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11(2):198-203.

Rayes A, McMasters R and O'Brien M. BRIEF REPORT Lineage Switch in MLL-Rearranged Infant Leukemia Following CD19-Directed Therapy. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63:1113-1115

Razavi D, Ljung R, Lu Y, Andren-Sandberg A, Lindblad M. Reliability of acute pancreatitis diagnosis coding in a National Patient Register: a validation study in Sweden. *Pancreatol*. 2011;11(5):525-532.

Reman O, Buzyn A, Lheritier V, et al. Rescue therapy combining intermediate-dose cytarabine with amsacrine and etoposide in relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematol J*. 2004; 5:123-9.

Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/, basado en información sometida a SEER en Noviembre 2013, publicada en SEER web site, Abril 2014.

Rosen PJ, Rankin C, Head DR, et al. A phase II study of high dose ARA-C and mitoxantrone for treatment of relapsed or refractory adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Res*. 2000;24:183-187.

Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*. (1983), 70, 1, pp. 41-55.

Rossi J, Bernasconi A, Alonso C, Rubio P et al. Lineage switch in childhood acute leukemia: An unusual event with poor outcome. *Am. J. Hematol*. 87:890–897, 2012

Sadr-Azodi O, Mattsson F, Bexlius TS, Lindblad M, Lagergren J, Ljung R. Association of oral glucocorticoid use with an increased risk of acute pancreatitis: a population-based nested case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;173(6):444-449.

Sahu S, Saika S, Pai SK, Advani SH. L-asparaginase (Leunase) induced pancreatitis in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Hematol Oncol*. 1998;15(6):533-538.

Samarasinghe S, Dhir S, Slack J, Iyer P, Wade R, Clack R, et al. Incidence and outcome of pancreatitis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia treated on a contemporary protocol, UKALL 2003. *Br J Haematol*. 2013;162(5):710-713.

Sandzen B, Rosenmuller M, Haapamaki MM, Nilsson E, Stenlund HC, Oman M. First attack of acute pancreatitis in Sweden 1998-2003: incidence, aetiological classification, procedures and mortality-a register study. *BMC Gastroenterol*. 2009;9:18.

Satoh K, Shimosegawa T, Masamune A, Hirota M, Kikuta K, Kihara Y et al. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas*. 2011;40:503-507.

Schlegel P, Lang P, Zugmaier G, Ebinger M, Kreyenberg H, Witte KE, et al. Pediatric posttransplant relapsed/refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia shows durable remission by therapy with the T-cell engaging bispecific antibody blinatumomab. *Haematologica*. 2014;99(7):1212-1219.

Schrapppe M, et al. Outcomes after induction failure in childhood acute lymphoblastic leukemia. *NEJM*. 2012;366.15:1371-1381.

Shen HN, Lu CL, Li CY. Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through 2009: a nationwide population-based study. *Pancreas*. 2012;41:696-702.

Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. *Cancer Statistics, 2014*. *Ca Cancer J Clin*. 2014;64:9-29.

Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood*. 2001;97(5):1211-8.

Silverman LB, Supko JG, Stevenson KE, Woodward C, Vrooman LM, Neuberg DS, et al. Intravenous PEG-asparaginase during remission induction in children and adolescents with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2010;115(7):1351-1353.

Simon R. Optimal Two-Stage Designs for Phase II Clinical Trials. *Controlled Clinical Trials*.1989;10:1-10.

Sive JI, Buck G, Fielding A, et al. Outcomes in older adults with acute lymphoblastic leukaemia (ALL): results from the international MRC UKALL XII/ECOG2993 trial. *Br J Haematol*. 2012;157:463-471.

Skolnik J, Barrett J, Jayaraman B. Shortening the Timeline of Pediatric Phase I Trials: The Rolling Six Design. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26:190-195.

Slany RK. The molecular mechanics of mixed lineage leukemia. *Oncogene*2016, 35, 5215–5223.

Smet J, Mascart F, Schandené L. Are the reference values of B cell subpopulations used in adults for classification of common variable immunodeficiencies appropriate for children? *Clin Immunol*. 2011;138:266-273.

Soverini S, De Benedittis C, Papayannidis C, et al. Drug resistance and BCR-ABL kinase domain mutations in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia from the imatinib to the second-generation tyrosine kinase inhibitor era: the main changes are in the type of mutations, but not in the frequency of mutation involvement. *Cancer*. 2014;120(7):1002-1009.

Specchia G, Pastore D, Carluccio P, et al. FLAG-IDA in the treatment of refractory/relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Ann Hematol*.2005; 84(12):792-795. Epub 2005 Nov 12.

Spinelli O, Peruta B, Tosi M, et al. Clearance of minimal residual disease after allogeneic stem cell transplantation and the prediction of the clinical outcome of adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2007;92:612–618.

Sprycel (dasatinib) [United States Package Insert], Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ 08543 USA. Octobre 2015.

Spyridonidis A, Labopin M, Schmid C, et al. Outcomes and prognostic factors of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. An analysis on behalf of the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Leukemia*. 2012; 26:1211-7.

Stass S, Mirro J, Melvin S, Pui C et al. Lineage Switch in Acute Leukemia. *Blood*, Vol 64, No 3 (Septiembre), 1984: pp 701-706.

Tallen G, Ratei R, Mann G, et al. Long-term outcome in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia after time-point and site-of-relapse stratification and intensified short-course multidrug chemotherapy: results of trial ALL-REZ BFM 90. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2339-2347.

Talukdar R and Vege SS. Recent developments in acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009; 7(11 suppl):S3-S9.

Tavernier E, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia*. 2007;21:1907-1914.

Teachey DT, Rheingold SR, Maude SL, et al. Cytokine release syndrome after blinatumomab treatment related to abnormal macrophage activation and ameliorated with cytokine-directed therapy. *Blood*.2013;121(26):5154-5157.

Tedder TF. CD19: a promising B cell target for rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*.2009;5:572-577.

Tedeschi A, Montillo M, Strocchi E, et al. High-dose idarubicin in combination with Ara-C in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a pharmacokinetic and clinical study. *Cancer Chemother Pharmacol*.2007;59(6):771-779. Epub 2007 Ene26.

Thomas DA, Faderl S, Cortes J, et al. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood*. 2004;103:4396–4407.

Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, Koller C, Cortes J, O'Brien S, Keating MJ. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. *Cancer*. 1999;86(7), 1216-1230

Thomas DA, Kantarjian HM, Stock W, et al. Phase 1 multicenter study of vincristine sulfate liposomes injection and dexamethasone in adults with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2009;115:5490-5498.

Thomas X, Boiron J-M, Huguet F, et al. Outcome of Treatment in Adults With Acute Lymphoblastic Leukemia: Analysis of the LALA-94 Trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:4075-4086.

Thorn I, Forestier E, Botling J, et al. Minimal residual disease assessment in childhood acute lymphoblastic leukaemia: a Swedish multi-centre study comparing real-time polymerase chain reaction and multicolour flow cytometry. *British Journal of Haematology*. 2011; 152, 743–753. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08456.x.

Tomizawa D, Koh K, Hirayama M, Miyamura T, Hatanaka M, Saikawa Y et al. Outcome of recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia in infants with MLL gene rearrangements: a report from the Japan Infant Leukemia Study Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52:808–813.

Topp M, Gökbuget N, Stein A, Zugmaier G et al. Safety and activity of blinatumomab for adult patients with relapsed or refractory B-precursor acute lymphoblastic leukaemia: a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 57–66

Topp MS, Gökbuget N, Zugmaier G, et al. Long-term follow-up of hematologic relapse-free survival in a phase 2 study of blinatumomab in patients with MRD in B-lineage ALL. *Blood*. 2012;120:5185-5187.

Topp MS, Kufer P, Gökbuget N, et al. Targeted Therapy With the T-Cell-Engaging Antibody Blinatumomab of Chemotherapy-Refractory Minimal Residual Disease in B-Lineage Acute Lymphoblastic Leukemia Patients Results in High Response Rate and Prolonged Leukemia-Free Survival. *J Clin Oncol*. 2011; 29:2493-249.

Treepongkaruna S, Thongpak N, Pakakasama S, Pienvichit P, Sirachainan N, Hongeng S. Acute pancreatitis in children with acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(11):812-815.

Turtle C, Hanafi L, Berger C, Gooley T et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4⁺:CD8⁺ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest*. 2016;126(6):2123–2138.

United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2013). World Population Prospects: The 2012 Revision (http://esa.un.org/wpp/unpp/panel_indicators.htm). Acceso 15 Agosto 2014

United States Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, and National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03; 14 Junio 2010.

United States Food and Drug Administration (US FDA). Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Mayo 2007.

United States Food and Drug Administration (US FDA). Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. Julio 2009.

United States Food and Drug Administration. ICH E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs, Octubre 2005.

United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, 2007.

United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, 2007.

Wang K, Wei G, Liu D. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. *Exp Hematol Oncol*. 2012;1:3.

Van der Velden VHJ et al. Analysis of minimal residual disease by Ig/TCR gene rearrangements: guidelines for interpretation of real-time quantitative PCR data. *Leukemia*. 2007; 21 (604-611).

Van Dongen MJM et al. Minimal residual disease diagnostics in acute lymphoblastic leukemia: need for sensitive, fast and standardized technologies. *Blood*. 2015: 125 (26).

Vargas HM, Amouzadeh HR, Engwall ME. Non-clinical strategy considerations for safety pharmacology: evaluation of biopharmaceuticals. *Expert Opin Drug Safety* 2013 Jan;12(1):91-102. Epub 2012 Nov 21.

Vargas HM, Bass AS, Breidenbach A, et al. Scientific review and recommendations on preclinical cardiovascular safety evaluation of biologics. *J Pharmacol Toxicol Methods*. 2008;58:72-76.

Viardot A, Bargou R, Viardot. Bispecific antibodies in haematological malignancies. *Cancer Treatment Reviews* 2018, 65, 87–95

Von A, Locatelli F, Zugmaier G, Handgretinger R et al. Phase I/Phase II Study of Blinatumomab in Pediatric Subjects With Relapsed/Refractory Acute Lymphoblastic Leukemia. *J Clin Oncol* 2016; 34:4381-4389.

von Stackelberg A, Völzke E, Köhl J-S, et al. Outcome of children and adolescents with relapsed acute lymphoblastic leukaemia and non-response to salvage protocol therapy: A retrospective analysis of the ALL-REZ BFM Study Group. *European Journal of Cancer*. 2011;47:90-97.

Vora A, Goulden N, Mitchell C, Hancock J, Hough R, Rowntree C et al. Augmented post-remission therapy for a minimal residual disease-defined high-risk subgroup of children and young people with clinical standard-risk and intermediate-risk acute lymphoblastic leukaemia (UKALL2003): a randomized controlled Trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(8):809-818. Wagner-Bohn A, Henze G, Stackelberg A, Boos J. Phase II study of gemcitabine in children with relapsed leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*. 2006;46:262.

Wang J, Song P, Schrieber S, et al. Exposure–Response Relationship of T-DM1: Insight Into Dose Optimization for Patients With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2014, doi:10.1038/clpt.2014.24.

Wang K, Wei G, Liu D. CD19: a biomarker for B cell development, lymphoma diagnosis and therapy. *Exp Hematol Oncol*. 2012;1:3. Wang N, Hu X, Cao W, Li C et al. Efficacy and safety of CAR19/22 T-cell cocktail therapy in patients with refractory/relapsed B-cell malignancies. *Blood*. 2020;135(1):17-27

Weiss MA, Aliff TB, Tallman MS, et al. A single, high dose of idarubicin combined with cytarabine as induction therapy for adult patients with recurrent or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2002;95(3):581-587.

Westbrook CA, Hooberman AL, Spino C, et al. Clinical significance of the BCR-ABL fusion gene in adult acute lymphoblastic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study (8762). *Blood*. 1992;15;80(12):2983-2990.

Winkler U, Jensen M, Manzke O, Schulz H, Diehl V, Engert A. Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with an anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). *Blood*. 1999;94(7):2217-2224. Wolf M, Rasche M, Eyrich M, Schmid R et al. Spontaneous reversion of a lineage switch following an initial blinatumomab-induced ALL-to-AML switch in MLL-rearranged infant ALL. *The American Society of Hematology*. 26 Junio 2018; Volumen 2, Número 12. DOI 10.1182/bloodadvances.2018018093.

Wynn D, Everett GD, Boothby RA. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia causes severe pancreatitis and altered mental status. *Gynecol Oncol*. 2004;95(3):716-718.

Xin MJ, Chen H, Luo B, Sun JB. Severe acute pancreatitis in the elderly: etiology and clinical characteristics. *World J Gastroenterol*. 2008;14(16): 2517-2521.

Xu X, Sun Q, Liang X et al. Mechanisms of Relapse After CD19 CAR T-Cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia and Its Prevention and Treatment Strategies. *Frontiers of Immunology*. 2019; doi: 10.3389/fimmu.2019.02664;1-10

Yadav D and Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas*. 2006;33:323-330.

Yanada M, Naoe T. Imatinib combined chemotherapy for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: major challenges in current practice. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(9):1747-1753.

Yang J, Zhao H, Garnett C, et al. The Combination of Exposure-Response and Case-Control Analyses in

Regulatory Decision Making. *The Journal of Clinical Pharmacology*. (2013); 53(2) 160 –166 □ The Author(s) 2012 DOI: 10.1177/0091270012445206.

Yue L, et al. Statistical and Regulatory Issues With the Application of Propensity Score Analysis to Nonrandomized Medical Device Clinical Studies. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. 2007; 17: 1–13, DOI: 10.1080/10543400601044691.

Yue L, et al. Statistical and Regulatory Issues With the Application of Propensity Score Analysis to Nonrandomized Medical Device Clinical Studies. *Journal of Biopharmaceutical Statistics*. 2007;17: 15–17, DOI: 10.1080/10543400601044717.

Zoghbi A, Stadt U, Winkler B, Müller I et al. Escherich G. Lineage switch under blinatumomab treatment of relapsed common acute lymphoblastic leukemia without MLL rearrangement. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;e26594:1-3 Zugmaier G, Topp MS, Alekar S, et al. Long-term follow-up of serum immunoglobulin levels in blinatumomab-treated patients with minimal residual disease-positive B precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood Cancer J*. 2014;4:244; doi:10.1038/bcj.2014.64; publicado en línea el 5 Septiembre 2014.

Zweidler-McKay PA, Hilden JM. The ABCs of infant leukemia. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2008;38:78-94.